

HEREDODEGENERATIVE KRANKHEITEN DES NERVENSYSTEMS

**Untersuchung an den Fällen, die in den Jahren 1944 bis 1973
an der Nervenlinik bzw. der Neurologischen Klinik
der Universität München zur Beobachtung kamen**

Dagmar Lorz

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551907_0068

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. A. Schrader

HEREDODEGENERATIVE KRANKHEITEN DES NERVENSYSTEMS

Untersuchung an den Fällen, die in den Jahren 1944 bis
1973 an der Nervenlinik bzw. der Neurologischen Klinik der
Universität München zur Beobachtung kamen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dagmar Lorz
aus München

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. A. SCHRADER

Mitberichterstatter:

Dekan: Professor Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Juni 1975



Inhalt

	Seite
1. Einleitung	1
2. Untersuchungsgut	1
3. Systematrophien	2
3.1. Morbus PICK	3
3.2. Spastische Spinalparalyse	7
3.3.1. Progressive spinale Muskelatrophie des Erwachsenen	11
3.3.2. Atrophia musculorum spinalis pseudomyopathica	22
3.3.3. Progressive Bulbärparalyse	23
3.4. Myatrophische Lateralsklerose	28
3.5. Neurale Muskelatrophie	46
3.6.1. Spinale hereditäre FRIEDREICH'sche Ataxie	51
3.6.2. Cerebellare Ataxie (NONNE-MARIE)	57
3.6.3. Olivo-ponto-cerebellare Ataxie	60
3.7.1. Morbus PARKINSON	61
3.7.2. Chorea HUNTINGTON	65
4. Diskussion	72
5. Zusammenfassung	82
6. Literatur	84

Einleitung

Der Begriff: heredodegenerative Krankheiten des Nervensystems wurde zu Beginn des Jahrhunderts von JENDRASSIK geprägt, um die erblichen Nervenleiden gegen chronisch-progrediente Prozesse exogener Ursache abzugrenzen. Seither haben sich viele dieser Krankheitsbilder nach morphologischen und biochemischen wie genealogischen Gesichtspunkten zu Gruppen ordnen lassen, innerhalb derer gemeinsame Merkmale kennzeichnend sind.

Als Systematrophien werden (nach SPATZ) progrediente atrophisierende Prozesse bezeichnet, die eine systematische Ausbreitung zeigen und sich an funktionell und anatomisch zusammengehörenden Abschnitten des Nervensystems abspielen, wobei allerdings benachbarte Gebiete mitbetroffen werden können. Sie manifestieren sich in jedem Bereich des zentralen und peripheren Nervensystems.

Auch heute findet die Einteilung dieser heredodegenerativen Krankheiten nach klinischen und morphologischen Gesichtspunkten statt; die ihnen zugrunde liegenden Ursachen sind nicht bekannt. Möglicherweise werden zukünftige Forschungsergebnisse die atrophisierenden Prozesse der einzelnen Krankheitsformen als in ihrer Ätiologie ganz verschieden erkennen. So müssen beispielsweise Stoffwechsel-Störungen und Enzym-Defekte als Ursache in Betracht gezogen werden; auch die Möglichkeit einer Slow-Virus-Infektion wird diskutiert.

Untersuchungsgut

An der Nervenklinik bzw. der Neurologischen Klinik der Universität München wurden in den Jahren 1944-1973 mehr als 1370 Patienten untersucht, die von einer der Krankheiten aus dem Formenkreis der Systematrophien betroffen waren.

Wir haben die Symptome dieser Erkrankungen und ihren Verlauf, meist bis zur Diagnosestellung, verglichen. Neben

Familienanamnese und Vorgeschichte der Patienten wurden die Ergebnisse der jeweils durchgeführten klinischen, labordiagnostischen, elektrodiagnostischen und radiologischen und, wo möglich, der testpsychologischen Untersuchungen herangezogen.

Systematrophien

Atrophisierende Prozesse im Bereich der Großhirnrinde:

Morbus PICK

Atrophisierende Prozesse vorwiegend des I. motorischen Neurons:

Spastische Spinalparalyse

Atrophisierende Prozesse vorwiegend des II. motorischen Neurons:

Progressive spinale Muskelatrophie des Erwachsenen

Atrophia musculorum spinalis pseudomyopathica

Progressive Bulbärparalyse

Atrophisierende Prozesse des I. und II. motorischen Neurons:

Myatrophische Lateralsklerose

Atrophisierende Prozesse vorwiegend im Bereich des peripheren Nerven:

Neurale Muskelatrophie

Atrophisierende Prozesse vorwiegend des spino-cerebellaren Systems:

Spinale hereditäre FRIEDRICH'sche Ataxie

Cerebellare Ataxie (NONNE-MARIE)

Olivo-ponto-cerebellare Ataxie

Atrophisierende Prozesse im Bereich des extrapyramidalen Systems:

Morbus PARKINSON

Chorea HUNTINGTON

Morbus PICK

Pathologisch-anatomisch findet sich eine Atrophie im Bereich des Temporal- und Frontallappens, seltener des Parietallappens und der Insel. Die Ganglienzellen der betroffenen Gebiete zeigen argentophile Einschlüsse. Die Krankheit ist neben dem Abbau der intellektuellen Fähigkeiten durch die frühzeitige Veränderung der Persönlichkeit gekennzeichnet. Entsprechend der Lokalisation der degenerativen Veränderungen stehen Verlust oder Steigerung des Antriebs (Stirnhirn-Atrophie) im Vordergrund bzw. sensorisch-aphasische Sprachstörungen und Paraphasien (Schläfenlappen-Atrophie). Im Endstadium besteht eine völlige Demenz.

In den Jahren 1944-1973 wurden 31 Patienten mit dieser Krankheit untersucht. Wir können 27 dieser Fälle vergleichen.

Die Diagnose der Erkrankung wurde durch die Pneumencephalographie gesichert, die eine Erweiterung meist sowohl der inneren wie der äußeren Liquorräume zeigt (Temporal- und Frontallappen, Insel). Ein herdförmiger Prozess oder gefäßbedingte Veränderungen ließen sich in Elektroencephalogramm und Carotis-Angiogramm ausschließen. Die Liquorwerte liegen im Bereich der Norm; die Lues-Reaktionen sind negativ. Wo anfänglich eine Schizophrenie bzw. eine Depression differentialdiagnostisch in Frage kam, wurde sie durch den Verlauf der Krankheit ausgeschlossen.

In 8 Fällen findet sich ein Anhalt für eine erbliche Form der Erkrankung; bei Familienangehörigen mehrerer Patienten wurde eine Hirnatrophie nachgewiesen, in den übrigen Fällen läßt sie sich vermuten. Regelmäßig manifestierte das Leiden sich innerhalb einer Familie im gleichen Alter, zumindest im gleichen Lebensjahrzehnt.

Frauen wurden von der Erkrankung häufiger betroffen als Männer (16♀, 11♂ Patienten).

Das Alter, in dem die ersten Symptome auftraten, lag zwischen 27 und 64 Jahren, bei 60% der Patienten nach dem

50. Lebensjahr. Die Diagnose wurde 1-12 Jahre nach dem Beginn der Erkrankung gestellt, im Durchschnitt nach 3,4 Jahren. Dabei ließ sie sich umso früher sichern, je höher das Manifestationsalter der Krankheit lag.

Als erste Veränderung traten bei 7 Patienten (25%) Störungen der Intelligenz auf, in Form von Gedächtnisstörungen und Verlust der Kritikfähigkeit. Bei 12 Patienten (45%) manifestierten sich primär Veränderungen der Persönlichkeit; im Vordergrund stehen Antriebsstörungen (im Sinne einer Steigerung bzw. Hemmung). In wenigen Fällen trat der Abbau der Persönlichkeit und der Intelligenz gleichzeitig auf. Bei zwei der Kranken bestand als erstes Symptom ausschließlich eine motorische Aphasie.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung zeigt sich bei allen Patienten eine Nivellierung der Persönlichkeit; der affektive Horizont ist eingeschränkt. 9 Patienten sind euphorisch bzw. enthemmt; in 3 dieser Fälle finden sich sexuelle Entgleisungen. 10 Patienten sind antriebslos und wirken deprimiert. In den übrigen Fällen fehlen affektive Reaktionen völlig. Bei 4 Patienten kamen kriminelle Handlungen vor. 3 Patienten entwickelten im Verlauf der Krankheit eine unkontrollierte Ess-Gier, 2 eine Alkoholabhängigkeit.

Der fortschreitende Intelligenz-Abbau ist durch die frühzeitige Einschränkung des geistigen Blickfeldes gekennzeichnet. Elementare Funktionen und erlerntes Wissen bleiben länger erhalten, als die Fähigkeit zu geistig-schöpferischen Leistungen. Der Verlust der Merkfähigkeit betrifft vor allem die Erinnerung an neuere Ereignisse, während das Altgedächtnis länger ungestört ist.

In 13 Fällen bestehen neurologische Herdstörungen im Sinn einer motorischen bzw. sensorischen Aphasie oder einer Apraxie (4 Patienten). Häufig haben sich im Verlauf der Krankheit auch andere neurologische Symptome entwickelt; in 4 Fällen besteht eine mehr oder weniger ausgeprägte Spastik, bei einer Patientin das Syndrom der Myatrophischen Lateralsklerose.

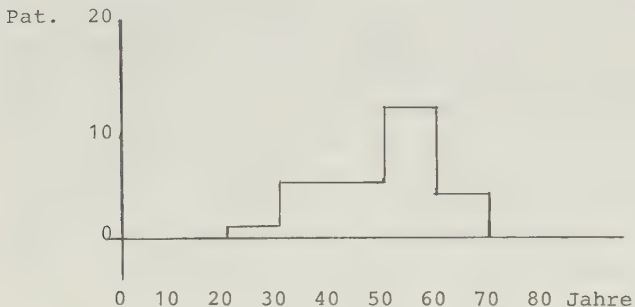
Eine Krankheitseinsicht findet sich in keinem der Fälle; einige Patienten bemerken das eigene Versagen und sind darüber bestürzt, andere fühlen sich durch die Umwelt verfolgt und beeinträchtigt.

Vom Tod des Patienten erfuhren wir in 3 Fällen; er trat 4-8 Jahre nach dem Beginn der Krankheit ein.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Bei 30% der Patienten kann eine erbliche Form des Morbus PICK angenommen werden. Frauen erkrankten in 60% der Fälle, die untersucht wurden. Die Krankheit manifestierte sich bei der Mehrzahl der Patienten nach dem 50. Lebensjahr; die Persönlichkeitsveränderung trat in 45% der Fälle früher auf als die Störung der formalen Intelligenz. Eine Aphasie oder Apraxie besteht in der Hälfte der Fälle.

Bei 5 Patienten (28%) finden sich Zeichen der Pyramidenbahn- bzw. Vorderhorn-Schädigung. Die durchschnittliche Dauer der Erkrankung betrug 5-6 Jahre.

Altersverteilung:



M. Pick

Pat.	Manif.- alter	Verlauf	erstes Symptom Persönl. Intelligenz	Antriebs- hemmung	affekt. Verfl.	Ent- hem- mung	neuro Herds
T.A.ó	27	4	x		x		x
B.A.♀	30	6	x			x	
B.J.♀	32	2	x	x			x
B.L.♀	32	11	x	x			
M.E.ó	34	12		x			x
G.B.ó	37	1			x		x
S.I.♀	43	4	x	x			
S.J.♀	44	1	x			x	
M.R.♀	48	8	x	x			
B.L.ó	48	2	x	x			
B.E.ó	49	8	x	x	x		
M.M.ó	50	3	x			x	x
S.O.ó	51	2		x	x		x
S.E.♀	51	2			x		x
H.M.♀	53	1		x		x	x
L.J.ó	53	2	x	x			x
F.M.♀	54	4	x				
H.M.ó	54	1		x			x
S.K.♀	55	2		x			
B.C.♀	56	3			x		x
J.M.♀	56	4	x			x	
A.M.♀	59	5	x	x			x
H.J.ó	59	6	x			x	x
D.H.♀	60	4	x				
H.L.♀	61	4		x		x	
H.K.♀	61	3	x			x	
E.J.ó	64	5	x			x	x

Verlauf = Dauer der Erkrankung bis zur Stellung der Diagnose
 Persönl., Intelligenz = Veränderung der Persönlichkeit,
 Störung der Intelligenz
 affekt. Verfl. = affektive Verflachung
 neurol. Herds. = neurologische Herdsymptome

Spastische Spinalparalyse

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen entstehen durch die progrediente Entmarkung der Pyramidenbahnen, vor allem der Seitenstränge. Die Atrophie schreitet bis zur vorderen Zentralregion fort mit Verminderung der BETZ'schen Riesenzellen. An den verbliebenen Zellen finden sich kolbige Auftreibungen oder Schrumpfungsvorgänge; daneben werden fibrilläre Veränderungen im Sinne des M. ALZHEIMER beschrieben (SCHAFFER). An den Orten des untergegangenen Gewebes findet sich eine reaktive Wucherung der Neuroglia. Durch den degenerativen Prozeß, der sich in der Regel zuerst an der unteren Extremität manifestiert, entwickelt sich eine ausgeprägte Paraspastik, später oft eine Tetraspastik.

In den Jahren 1944-1973 wurden 23 Patienten mit Spastischer Spinalparalyse untersucht. 17 dieser Fälle können wir beschreiben und vergleichen.

Bei allen Patienten waren die Liquorwerte nach Lumbalpunktion normal, die Lues-Reaktionen in Serum und Liquor negativ. Meist wurde durch das Elektromyogramm eine Beteiligung der peripheren Nerven ausgeschlossen und die supranucleäre Genese der Symptomatik gesichert. Zum Ausschluß eines raumverdrängenden Rückenmarksprozesses wurde bei 3 Patienten eine Gasmyelographie vorgenommen. Für eine Veränderung der knöchernen Wirbelsäule als Ursache der Erscheinungen fand sich bei Röntgen-Aufnahmen kein Anhalt. Eine traumatische Hirn- oder Rückenmark-Schädigung läßt sich anamnestisch nicht feststellen. In keinem der Fälle bestehen Sensibilitätsausfälle oder Blasen-Mastdarm-Störungen.

Bei 5 Patienten liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine erbliche Form der Erkrankung vor, da bei mehreren Mitgliedern der Familie die gleiche Symptomatik beobachtet wurde.

Von der Krankheit wurden Männer wesentlich häufiger betroffen als Frauen (12♂, 5♀ Patienten).

In allen Fällen trat die Spastik zunächst ausschließlich an der unteren Extremität auf. Der Tonus der Muskulatur ist

erhöht; die Muskeldehnungsreflexe sind erheblich gesteigert, es lassen sich Fuß- und Patellar-Kloni auslösen. Die für eine Läsion der Pyramidenbahnen charakteristischen Phänomene, wie BABINSKI- und OPPENHEIM-Reflex und andere sind positiv.

Das Alter der Patienten bei Beginn der Erkrankung lag zwischen 11 und 51 Jahren, wobei in 2 Fällen bereits in der Kindheit das Gehen und Laufen schwerer gefallen war, als bei Gleichaltrigen (H.E., G.L.). Durchschnittlich manifestierten die ersten Symptome sich im 33. Lebensjahr; allerdings ist das Krankengut für statistische Vergleiche zu klein. Bis zur Ausbildung einer deutlichen Paraspastik der Beine sind in 2/3 der Fälle mehrere Jahre vergangen, in den anderen Fällen dauerten die noch unklaren Frühsymptome nur wenige Monate. Die Diagnose 'Spastische Spinalparalyse' wurde durchschnittlich 8,3 Jahre nach dem Beginn der Krankheit gestellt.

Eine Beteiligung der oberen Extremität mit deutlich ausgeprägter Spastik und Unbeweglichkeit liegt in 4 Fällen vor - bei über 10 bzw. 20 Jahre progredientem Verlauf (K.J., S.A. bzw. F.A., A.A.). Daneben ist in 8 Fällen zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Beteiligung der Arme im Sinne einer beginnenden Spastik erkennbar: gesteigerte Auslösbarkeit der Reflexe bzw. Erhöhung des Muskeltonus. Die Symptome an der oberen Extremität traten meist erst mehrere Jahre nach dem Beginn der Krankheit auf, in einigen Fällen nach mehr als 15 Jahren. Bei 5 Patienten läßt sich an den Armen kein neuropathologischer Befund erheben - in diesen Fällen beträgt die Dauer der Erkrankung durchweg nicht mehr als 8 Jahre.

Bei 15 Patienten lassen sich die Bauchhautreflexe seitengleich auslösen; ihr Fehlen bei 2 der Patienten läßt sich nicht sicher auf die Läsion der Pyramidenbahn zurückführen (Adipositas, Operationsnarben).

Bei 4 der 17 Patienten bestehen deutliche Sprachstörungen im Sinne einer Bulbärparalyse; bei einer Patientin zeigt sich

eine Lähmung der äußeren Augenmuskeln. Für einen, gelegentlich bei der Spastischen Spinalparalyse beschriebenen, Intelligenzabbau findet sich kein Anhalt. Bei der Beurteilung der eigenen Krankheit neigen mehrere der Patienten zu Kritiklosigkeit und Euphorie.

Zusammenfassend läßt sich feststellen: Die Krankheit manifestierte sich in 60% der Fälle zwischen dem 25. und dem 45. Lebensjahr. Die Frühsymptome bleiben meist über längere Zeit unspezifisch: Zittern, Schwäche und Schmerzen der Beine. Eine Beteiligung der oberen Extremität findet sich regelmäßig bei längerem Bestehen der Erkrankung; in einigen Fällen zeigt sich eine Affektion einzelner Hirnnerven. Über die Schnelligkeit der Progredienz läßt sich wenig aussagen - bei einigen Patienten bestand nach 20-jährigem Verlauf der Krankheit völlige Unbeweglichkeit, bei anderen sind die Symptome deutlich weniger ausgeprägt.

Spastische Spinalparalyse

Pat.	Manif.- alter	Verlauf	Erbl.	Untere Spastik	Extr. Pyr.-Z.	Obere Tonus	Extr. Refl.	BHR	Bul- bärp.
F.A.♂	11	5	x	x	+	↗	↗	+	x
G.L.♀	17	1		x	+			+	
F.J.♂	19	10	x	x	+	↗		-	x
S.A.♂	21	12		x	+	↗		+	
A.A.♀	25	25		x	+	↗		+	
J.R.♂	27	7		x	+		↗	+	
R.M.♂	28	9		x	+		↗	+	
P.H.♂	33	2		x	+			+	
S.S.♂	34	29		x	+	↗		+	
H.E.♀	34	4		x	+			+	
B.L.♂	34	2	x	x	+			-	
K.J.♀	42	10		x	-	↗	↗	+	
S.F.♂	44	7	x	x	+		↗	+	
R.J.♀	45	8	x	x	+			+	
U.M.♂	46	1		x	-	↗	↗	+	
M.J.♂	48	6		x	+	↗	↗	+	x
H.N.♂	51	3		x	+	↗		+	x

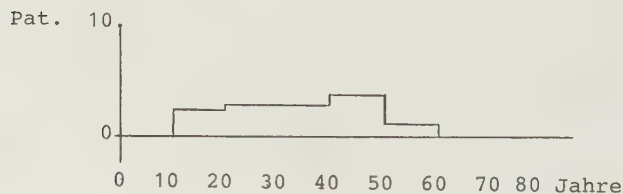
Verlauf = Dauer der Erkrankung bis zur Stellung der Diagnose

Pyr.-Z. = Pyramidenbahnzeichen (BABINSKI-Reflex u.a.)

BHR = Bauchhautreflexe

Bulbärp, = Symptome der Bulbärparalyse

Altersverteilung:



Progressive spinale Muskelatrophie des Erwachsenen

Pathologisch-anatomisch findet sich im Vorderhornbereich des Rückenmarks bzw. in den Kerngebieten der motorischen Hirnnerven ein Ganglienzell- und Markscheidenuntergang mit reaktiver Gliawucherung. Auch die motorischen vorderen Wurzeln sind oft makroskopisch sichtbar verschmächtigt. Mikroskopisch zeigen die Zellen Aufhellungen, Schwund der NISSL'-Substanz, Verbackung der endozellulären Fibrillen und Lipoid-einlagerungen. Atrophie, Faszikulationen und schlaffe Lähmungen der betroffenen Muskelgruppen kennzeichnen die Erkrankung. Histologisch findet sich in der befallenen Muskulatur das Bild der neurogenen Atrophie mit gleichmäßig atrophischen Fasergruppen in felderförmiger Anordnung.

Von 1944 bis 1973 wurde bei fast 100 Patienten das Syndrom der Progressiven spinalen Muskelatrophie diagnostiziert. 80 dieser Fälle sollen verglichen werden.

Die Diagnose wurde regelmäßig durch die Elektromyographie gesichert; in den Jahren davor wurden zur Abgrenzung gegen eine Myopathie reizstromdiagnostische Untersuchungen der betroffenen Muskelgruppen herangezogen. Wo ein Elektro-neurogramm angefertigt wurde, zeigte die motorische Nerven-leitgeschwindigkeit keine Abweichung von der Norm. Bei der histologischen Untersuchung einer Probeexcision aus der befallenen Muskulatur finden sich in wenigen Fällen neben dem typischen Bild der neurogenen Muskelatrophie geringe Zeichen eines myogenen Umbaus, die man auf allgemein trophische Störungen in der Folge des neurogenen Prozesses zurückführen kann. Eine Erhöhung der Aktivität der Kreatin-Phospho-Kinase im Serum (kennzeichnend für Myopathien) bestand bei keinem Patienten. Zum Ausschluß einer Veränderung des Skeletts als Ursache der Muskelatrophie wurden Röntgenaufnahmen angefertigt; raumfordernde Prozesse wurden durch die Gasmyelographie ausgeschlossen. Die Liquorwerte sind im Normbereich, die Lues-Reaktionen negativ. Die Liquor-Elektrophorese zeigt bei 9 Patienten eine Erhöhung der β -Globu-

lin-Fraktion, gelegentlich auch der α - und γ -Globuline als Zeichen des Gewebsunterganges.

Dem Auftreten von faszikulären Zuckungen, Muskelatrophie und Tonusverlust waren in den meisten Fällen starke Schmerzen in den betroffenen Regionen vorausgegangen; im Verlauf der Krankheit bildete sich die schlaffe Parese aus. Zwischen dem Funktionsausfall und dem Grad der Atrophie läßt sich keine Korrelation erkennen. Eindeutige Sensibilitätsstörungen finden sich nicht; Zeichen einer Spastik fehlen.

Bei 60% der Patienten (47) liegt die von DUCHENNE und ARAN beschriebene Form des zervikalen Hand-Arm-Typs vor.

In 3 Fällen findet sich in der Familienanamnese ein Anhalt für eine erbliche Form der Krankheit: bei Angehörigen der Patienten traten ähnliche, jedoch weniger stark ausgeprägte, Symptome auf. Von dieser Form der Progressiven spinalen Muskelatrophie wurden Männer doppelt so häufig betroffen wie Frauen (31♂, 16♀ Patienten).

Das Alter der Patienten bei Beginn der Symptomatik lag zum größten Teil zwischen 20 und 60 Jahren, vor allem im 4. und 5. Lebensjahrzehnt; 6 Patienten erkrankten vor dem 20., 4 nach dem 60. Lebensjahr. Die Zeit bis zur Stellung der Diagnose betrug durchschnittlich 2,9 Jahre; in 5 Fällen war sie auffallend lang (11 bis 35 Jahre). Bei mehr als der Hälfte der Patienten wurde die Krankheit jedoch bereits im 1. oder 2. Jahr nach dem Auftreten der ersten Symptome erkannt.

In den meisten Fällen begann der atrophisierende Prozeß an der Handmuskulatur, wobei die Muskeln des Handtellers etwas häufiger als erste betroffen waren, als Thenar- und Hypothenar-Muskulatur. In 4 Fällen war die Armmuskulatur von Anfang an betroffen.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren bei 39 Patienten deutliche Atrophien der Armmuskulatur zu finden: in 1/3 dieser Fälle ist die gesamte Arm- und Schultergürtelmuskulatur atrophisch und gelähmt. Bei einem weiteren Drittel besteht der Muskelschwund durchgehend an Händen und Vorderarmen

Progressive spinale Muskelatrophie

Typ Duchenne-Aran

Pat.	Manif.- alter	Verlauf	Erst- manif.	Obere Extr.			Unt.	Rumpfm.	Bul- bärp.
				Sch.-g.	O.-arm	U.-arm	Extr.		
S.B.ó	14	3	k. Hm.						
K.H.ó	14	5	Th. H.	x	x				
S.P.ó	17	1	k. Hm.			x			
Q.W.ó	18	1	k. Hm.			x			
B.R.ó	20	5	Th. H.				x		
S.V.♀	20	7	k. Hm.				x		
K.J.ó	21	11	Th. H.	x		x	x		
S.K.ó	22	2	k. Hm.		x				
R.S.ó	23	31	k. Hm.	x	x	x	x	x	(x), x
L.A.♀	25	1	k. Hm.			x			
W.M.♀	25	8	k. Hm.	x		x		x	(x)
B.X.ó	28	2	k. Hm.			x			
D.J.ó	28	11	k. Hm.	x	x	x			
B.H.ó	32	1	k. Hm.			x			
Z.A.♀	33	15	Th. H.	x					
S.A.♀	34	1	k. Hm.	x		x			
G.A.ó	35	1		x	x	x	x		
M.D.ó	36	1	k. Hm.						
T.M.♀	38	2	Th. H.						
H.T.ó	38	2	Th. H.	x	x	x		x	
W.V.♀	38	7	Th. H.			x			
F.K.♀	39	7	k. Hm.			x			
K.A.ó	40	25	k. Hm.	x	x	x			
H.A.♀	41	1	k. Hm.						
H.L.♀	41	3	k. Hm.	x	x	x		x	
S.J.ó	41	9	Th. H.		x				
F.J.ó	43	3	Th. H.		x	x			
K.R.ó	44	5	k. Hm.	x	x	x			
J.M.ó	47	4	k. Hm.		x	x	x		
R.F.ó	47	7	Th. H.	x		x			(x)
L.M.ó	48	2	Th. H.	x	x	x			(x)

Pat.	Manif.- alter	Verlauf	Erst- manif.	Sch.-g.	Obere Extr. O.-arm	U.-arm	Unt. Extr.	Rumpfm.	Bulbärp.
H.B.♀	48	6	k. Hm.			x	x		
R.M.♂	49	2	Th. H.	x	x	x		x	
H.J.♂	50	1	Th. H.	x	x	x			(x)
B.L.♀	51	1	Th. H.	x	x	x			
S.A.♀	51	2	k. Hm.		x				
S.B.♀	54	1	Th. H.			x			
K.M.♀	54	4	Th. H.						
S.P.♂	54	5	k. Hm.	x	x	x			
L.A.♂	57	0,5	k. Hm.						x
N.B.♀	59	2	k. Hm.	x	x				
K.A.♂	63	0,2		x	x	x	x	x	
H.A.♂	68	1	k. Hm.	x	x	x			(x)
W.J.♂	72	2	k. Hm.	x	x	x	x	x	
S.C.♂	73	3	k. Hm.		x	x			(x)
E.J.♂			k. Hm.			x	x		x
E.S.♂			k. Hm.	x					

Verlauf = Dauer der Erkrankung bis zur Stellung der Diagnose

Erstmanif. = Erstmanifestation an der Handmuskulatur (kurze Handmuskeln bzw. Thenar- und Hypothenarmuskulatur)

Sch.-g. = Schultergürtelmuskulatur; O.-arm = Oberarmmuskulatur
U.-arm = Unterarmmuskulatur

Bulbärp. = Symptome der Bulbärparalyse

x = ausgeprägt (x) = beginnend

bzw. an Händen, Vorderarmen und Oberarmen. Bei mehr als 30% der Patienten blieben Vorder- bzw. Oberarme (7 bzw. 5 Fälle) von dem atrophisierenden Prozeß unberührt bei deutlicher Verschmächtigung der übrigen Schultergürtel- und Armmuskeln.

Ein Übergreifen des Denervierungsprozesses auf die Rumpfmuskulatur findet sich in 7 Fällen, wobei durchweg erhebliche Veränderungen an der oberen Extremität bestehen. 9 der 47 Patienten weisen zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits einen deutlichen Muskelschwund der unteren Extremität auf (20%).

Ebenfalls in 1/5 der Fälle sind die motorischen Hirnnervenkerne der Medulla oblongata in Mitleidenschaft gezogen. Bei 4 Patienten findet sich eine ausgeprägte Bulbärparalyse, 5 Patienten weisen fibrilläre Zuckungen der Zungenmuskulatur bzw. eine Lähmung des Gaumensegels auf.

Weder die Ausdehnung, noch die Progredienz der Muskelatrophien und -paresen lassen einen Zusammenhang erkennen mit dem Manifestationsalter der Erkrankung oder mit dem zeitlichen Abstand der Diagnosestellung von dem Auftreten der ersten Symptome.

Bei 14 der 80 Patienten liegt die scapulo-humerale Form der Progressiven spinalen Muskelatrophie vor (Typ VULPIAN-BERNHARDT).

In allen Fällen werden ähnliche Krankheitsbilder in der Familie verneint. 70% der Erkrankten sind Männer (10♂, 4♀ Pat.).

Die Patienten waren zwischen 27 und 69 Jahre alt, als die ersten Symptome auftraten; 50% von ihnen erkrankten bereits vor dem 40. Lebensjahr. Die Krankheitsdauer bis zur Stellung der Diagnose betrug durchschnittlich 2,9 Jahre - von 2 Fällen abgesehen, in denen das Leiden erst spät erkannt wurde.

Die Erkrankung manifestierte sich bei 80% der Patienten zunächst an der Schultergürtel- und Oberarmmuskulatur. In 2 Fällen fiel primär eine Schwäche der ventralen Halsmuskulatur auf, bei einem Patienten standen von Anfang an die Symp-

Progressive spinale Muskelatrophie

Typ Vulpian-Bernhardt

Pat.	Manif.- alter	Verlauf	Erstmanif.	Ob. V.-arm	Extr. Handm.	Unt. Extr.	Rumpfm.	Bulbärp.
G.H.ó	27	9	Oberarmm.					
M.A.ó	29	17	Oberarmm.	x	x	x		
S.L.ó	32	0,5	Schulterg.		x	x	x	(x)
L.F.ó	34	4	Halsm.					
D.O.ó	34	35	Schulterg.	x	x	x	x	
G.H.ó	37	1	Zungenm.					x
S.A.♀	40	2	Halsm.		x		x	(x)
B.F.ó	50	5	Oberarm.		x	x	x	
B.S.♀	55	0,5	Oberarm.		x			(x)
R.M.ó	56	1	Oberarm.					(x)
W.J.ó	61	1	Schulterg.	x	x	x		
H.S.♀	64	3	Schulterg.		x		x	(x)
S.R.♀	66	5	Schulterg.	x	x			x
G.E.ó	69	2	Schulterg.	x	x	x		

Verlauf = Dauer der Erkrankung bis zur Stellung der Diagnose

V.-arm = zusätzlicher Befall der Vorderarmmuskulatur

Handm. = zusätzlicher Befall der Handmuskulatur

Bulbärp. = Symptome der Bulbärparalyse

tome der Bulbärparalyse im Vordergrund.

Neben dem Muskelschwund an Schultergürtel und Oberarmen bestehen in 60% der Fälle Atrophien der Handmuskeln; seltener sind die Vorderarme betroffen (5 Fälle). Die Beckengürtel- und Beinmuskulatur ist in der Hälfte der untersuchten Fälle mitbetroffen; 5 Patienten zeigen Atrophien bzw. Paresen der Rumpfmuskulatur - überwiegend der Muskeln des Brustkorbs.

Mit dem Auftreten bulbärparalytischer Symptome bei 7 Patienten findet sich eine Schädigung der Kerngebiete der Medulla oblongata bei 50% der Kranken.

Auch bei der scapulo-humeralen Form der Erkrankung besteht keine Korrelation zwischen der Ausdehnung der Symptomatik und ihrer zeitlichen Dauer.

Bei 15 Patienten traten primär Atrophien der unteren Extremität in Erscheinung; sie zeigen das Bild der von BOECHTEL und SCHRADER beschriebenen lumbosakralen Unterschenkel-Oberschenkel-Form.

Ein Anhalt für das Vorliegen einer erblichen Form der Erkrankung findet sich in einem Fall: die Mutter einer Patientin zeigt ein ähnliches Krankheitsbild. Männer und Frauen erkrankten gleich häufig.

In 3 Fällen manifestierte sich das Leiden bereits in der Kindheit oder Jugend; bei der Mehrzahl der Patienten traten die ersten Symptome im 5. und 6. Lebensjahrzehnt auf (zwischen 39. und 58. Lebensjahr). Der Zeitraum bis zur Sicherung der Diagnose betrug durchschnittlich 6,9 Jahre.

Bei 13 der 15 Patienten traten die Störungen zunächst an Unterschenkel- und Fußmuskeln auf, in 2 Fällen an Becken- und Oberschenkelmuskulatur.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung war in den meisten Fällen die gesamte Beckengürtel- und Beinmuskulatur in Mitleidenenschaft gezogen; bei nur 4 Patienten war der Prozeß auf die distalen Abschnitte der unteren Extremität begrenzt. In mehr als der Hälfte der Fälle ist auch die obere Extremität betroffen (9 Patienten), zum Teil nur im Bereich der Hand. Die Rumpfmuskulatur blieb völlig verschont. Ein deutlicher Befall

Progressive spinale Muskelatrophie

Lumbosakraler Unterschenkel-Oberschenkel-Typ

Pat.	Manif.- alter	Verlauf	Erst- manif.	O.-sch.	Untere Extr. U.-sch.	Ob. Extr. Fußm.	Rumpfm. Extr.	Bul- bärp.
R.G.♀	5	6	dist.	x	x	x		(x)
P.E.♂	20	14	dist.		x	x	x	
W.J.♀	26	9	dist.		x	x	x	
S.A.♂	39	0,5	prox.	x	x	x		
E.G.♂	39	15	dist.	x	x		x	
F.K.♀	42	5	prox.	x	x		x	
N.F.♂	47	3	dist.		x	x	x	
H.H.♀	48	3	dist.	x	x	x	x	x
G.B.♀	52	1	dist.	x	x	x		
G.W.♂	52	13	dist.	x	x	x	x	
S.G.♂	53	1	dist.	x	x	x		
L.E.♀	53	15	dist.	x	x	x	x	
K.T.♀	54	5	dist.			x		
L.O.♂	58	6	dist.	x	x	x	x	
S.A.♀			dist.	x	x	x		

Verlauf = Dauer der Erkrankung bis zur Stellung der Diagnose

O.-sch. = Oberschenkelmuskulatur

U.-sch. = Unterschenkelmuskulatur

Bulbärp. = Symptome der Bulbärparalyse

bulbärer Kerngebiete besteht bei einem Patienten; bei einer Patientin finden sich beginnende Sprachstörungen.

Bei 4 der 80 untersuchten Patienten mit Progressiver spinaler Muskelatrophie läßt sich das Erscheinungsbild nicht in eine der genannten Formen einordnen:

In 2 Fällen sind Rumpfmuskulatur und proximale Abschnitte der oberen und unteren Extremität bevorzugt betroffen.

F.L.ö: die Erkrankung begann im Alter von 27 Jahren mit einer Schwäche der Oberarm- und Oberschenkelmuskulatur. 19 Jahre später sind Rumpfmuskulatur, Schulter- und Beckengürtel, sowie Oberarme und Oberschenkel atrophisch. An Händen und Füßen besteht keine Veränderung.

R.M.ö: der Patient war 29 Jahre alt, als die Erkrankung begann. Oberarme und -schenkel wurden am stärksten betroffen. 16 Jahre danach sind auch Vorderarme und Unterschenkel in Mitleidenschaft gezogen. Bei einem Bruder des Patienten zeigt sich ebenfalls eine Schwäche der rumpfnahen Extremitätenmuskulatur.

In einem Fall traten um das 5. Lebensjahr Gehstörungen auf, im 7. Lebensjahr zusätzlich Zeichen einer Ataxie.

M.E.♀: nach 8-jährigem Krankheitsverlauf findet sich eine erhebliche Atrophie der Hand- und Unterarmmuskulatur, sowie der Fuß- und Unterschenkelmuskeln. Daneben besteht eine ausgeprägte statische und dynamische Ataxie.

Bei einer Patientin trat die Progressive spinale Muskelatrophie im Gefolge einer Poliomyelitis auf.

S.J.♀: im Alter von 46 Jahren erkrankte sie an Kinderlähmung; eine vollständige Parese beider Beine bildete sich im Laufe von 3 Monaten größtenteils zurück. 2 Jahre später traten die ersten Symptome der spinalen Muskelatrophie auf; 4 Jahre nach dem Beginn der Poliomyelitis findet sich eine Atrophie der gesamten Rumpf- und Extremitätenmuskulatur. Die nucleäre Genese des Prozesses ließ sich elektromyographisch sichern.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Der DUCHENNE-ARAN-Typ der Progressiven spinalen Muskelatrophie wurde am häufig-

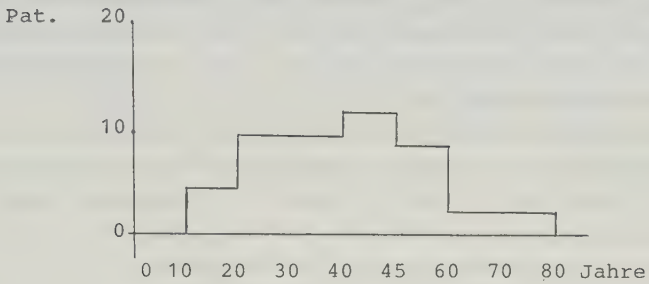
sten angetroffen (60% der Fälle); der Typ VULPIAN-BERNHARDT und der lumbosakrale Unterschenkel-Oberschenkel-Typ liegen jeweils bei ca. 18% der Patienten vor. Von den Erscheinungsformen mit primärem Befall der oberen Extremität wurden Männer doppelt so häufig betroffen wie Frauen; bei der an der unteren Extremität einsetzenden Art der Erkrankung zeigen sich keine Unterschiede dieser Art.

Das Manifestationsalter der beiden erstgenannten Erkrankungsformen lag meist vor dem 50., das des BODECHTEL-SCHRADER-Typs oft nach dem 50. Lebensjahr. Dieser zeigt daneben eine deutlich geringere Progredienz des Leidens, bezogen auf den Zeitraum bis zur Stellung der Diagnose: durchschnittlich 6,9 im Vergleich zu 2,9 Jahren.

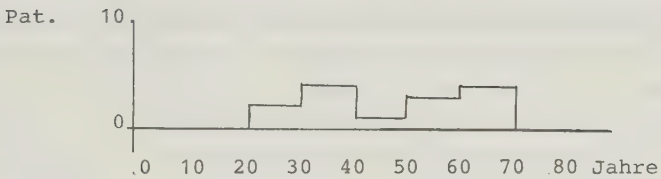
Die ungünstigste Prognose läßt sich bei der VULPIAN-BERNHARDT'schen Form der Erkrankung erkennen; hier wurden in fast 50% der Fälle sowohl die Rumpfmuskulatur, als auch die Muskeln der unteren Extremität in Mitleidenschaft gezogen - bei dem DUCHENNE-ARAN-Typ dagegen in nur 20 bzw. 15%. Mit der gleichen Häufigkeit finden sich bulbärparalytische Symptome (bei der scapulo-humeralen Form der Krankheit in der Hälfte aller Fälle).

Altersverteilung:

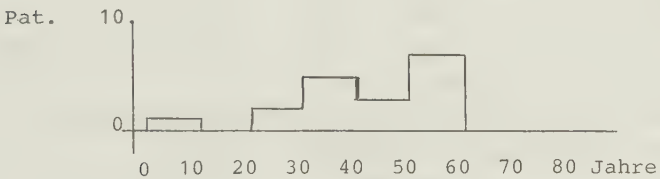
Typ Duchenne-Aran



Typ Vulpian-Bernhardt



Lumbosakraler Unterschenkel-Oberschenkel-Typ



Atrophia musculorum spinalis pseudomyopathica

Bei 5 der von der Progressiven spinalen Muskelatrophie betroffenen Patienten findet sich das Bild der Atrophia musculorum spinalis pseudomyopathica (KUGELBERG, WELANDER).

Die Krankheit trat im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter auf und manifestierte sich zunächst an den proximalen Abschnitten der unteren Extremität, also an Beckengürtel- und Oberschenkelmuskulatur.

Das Alter bei Beginn der Erkrankung lag zwischen 4 und 25 Jahren; bis zur Diagnosestellung vergingen durchschnittlich 8 Jahre. Bis zu diesem Zeitpunkt blieben die Atrophien und Lähmungserscheinungen noch deutlich auf die rumpfnahen Abschnitte der unteren Extremität begrenzt.

In 2 Fällen ist die Unterschenkelmuskulatur mitbetroffen; bei 3 Patienten hat der Denervierungsprozeß auf Rumpf- und Armmuskulatur übergegriffen. Symptome der Bulbärparalyse fehlen.

Verglichen mit den Formen der Progressiven spinalen Muskelatrophie des Erwachsenenalters, erscheint die Prognose der Atrophia musculorum spinalis pseudomyopathica günstiger.

Pat.	Manif.- alter	Ver- lauf	Untere Extremität			Spätere Manif.:		
			Beckenm.	O.-sch.	U.-sch.	Fußm.	Ob.Extr.	Rumpfm.
S.D.♀	4	22	x	x	x		x	x
W.H.♂	14	4	x	x		x	x	x
F.A.♂	21	2	x	x	x			
S.K.♂	23	4	x	x				x
S.K.♂	23	4	x	x				
S.F.♂	25	1	x	x				

Verlauf = Dauer der Erkrankung bis zur Diagnosestellung

Beckenm. = Beckengürtelmuskulatur

O.-sch., U.-sch. = Oberschenkel- bzw. Unterschenkelmuskulatur

Progressive Bulbärparalyse

Hier spielt sich der atrophisierende Prozeß ausschließlich an den Kernen der motorischen Hirnnerven ab. Das klinische Bild ist durch die Lähmung der von den caudalen Hirnnerven versorgten Muskulatur geprägt. Im Endstadium der Krankheit sind die Patienten unfähig, zu sprechen, zu atmen oder zu schlucken.

In den Jahren 1944-1973 wurde bei 35 Patienten die Diagnose Progressive Bulbärparalyse gestellt; in 31 dieser Fälle können wir Krankheitsverlauf und Untersuchungsbefunde vergleichen.

Zum Ausschluß einer pseudobulbären Myasthenie wurde von den betroffenen Muskeln ein Elektromyogramm abgeleitet. Eine Bulbärparalyse als Folge einer Infektion wie Poliomyelitis oder Lues ließ sich durch die Liquoranalyse, die bei allen Patienten durchgeführt wurde, ausschließen; bis auf eine geringe Erhöhung der Globulinfraktionen (in 4 Fällen), als Zeichen des Gewebszerfalls, finden sich keine pathologischen Liquorveränderungen. Durch Carotis- bzw. Vertebralis-Angiographie wurden Gefäßveränderungen oder -anomalien ausgeschlossen. Es fand sich kein Anhalt für das Vorliegen eines raumfordernden Prozesses im Bereich der Medulla oblongata. Schädelübersichtsaufnahmen in mehreren Ebenen, vor allem Darstellungen der Schädelbasis und des Atlanto-Occipital-Gelenks, zeigen keine Form- und Strukturveränderungen des Knochens. Anamnestic ließ sich der Verdacht auf eine Bulbärparalyse durch Intoxikation entkräften (z.B. Botulimustoxin). Eine lokale Ursache für bestehende Schluckstörungen wurde bei der Untersuchung von Rachen, Kehlkopf und Speiseröhre nicht gefunden.

Nur in einem Fall kann eine erbliche Form der Erkrankung angenommen werden: beim Vater einer Patientin bestanden die Symptome einer Bulbärparalyse, wobei die Schluckstörungen im Vordergrund standen.

Die Krankheit betraf Frauen häufiger als Männer (19♀, 12♂ Patienten).

Das Erkrankungsalter lag zwischen 23 und 74 Jahren, im Durchschnitt bei 53,5 Jahren; ein Häufigkeitsgipfel findet sich im 7. Lebensjahrzehnt. Die Diagnose wurde durchschnittlich 10 Monate nach dem Auftreten der ersten Symptome gestellt, bei 14 Patienten (45%) bereits im Verlauf eines halben Jahres. In 3 Fällen zeigt sich eine sehr geringe Progredienz (8-14 Jahre Verlaufsdauer).

Als erste Veränderungen wurden von 26 Patienten Schluck- bzw. Sprachstörungen angegeben. In 3 Fällen stand eine Schädigung des N. Vagus im Vordergrund mit Heiserkeit und Atembeschwerden.

Die Zungenmuskulatur ist bei 27 Patienten von dem degenerativen Prozeß betroffen. Es bestehen fibrilläre Zuckungen neben Atrophien und Lähmungen; in 2 weiteren Fällen ist sie noch nicht sichtbar verändert bei herabgesetzter Beweglichkeit. Bei 2 Patienten ist der N. Hypoglossus nicht in Mitleidenschaft gezogen.

In 9 Fällen ist daneben der N. Vagus betroffen, die Kehlkopfmuskulatur gelähmt. In 60% der Fälle besteht eine Parese des N. Fazialis mit Lähmung und Atrophie der mimischen Muskulatur; gelegentlich sind nur die die Mundmuskulatur versorgenden Äste betroffen. Der motorische Teil des N. Trigeminus (N. Mandibularis) ist bei 9 der 31 Patienten in Mitleidenschaft gezogen: die Kaumuskeln sind paretisch. Bei 3 Patienten zeigt sich eine Schwäche des Mm. Sternocleidomastoideus und Trapezius, bedingt durch die Schädigung des N. Accessorius.

In 60% der Fälle (19 Patienten) findet sich eine Gaumensegelparese, der Gaumenreflex ist aufgehoben. Durch die Lähmung der am Schluckakt beteiligten Nerven bestehen häufig Schluckbeschwerden, die jedoch deutlich seltener auftreten, als Störungen der Lautbildung. Die Sprache ist bei fast allen Patienten (30 von 31) dysarthrisch.

Zwischen der Ausdehnung der Symptomatik und dem Alter der Patienten bzw. der bis zur Diagnosestellung verstrichenen Zeit läßt sich kein Zusammenhang erkennen, zumal die

Zahl der untersuchten Patienten klein ist und nur geringe Unterschiede in der Dauer der Erkrankung bestehen.

In mehreren Fällen betrifft der degenerative Prozeß neben den Kernen der Medulla oblongata in analoger Weise auch die Kerne anderer Hirnnerven. In 3 Fällen ist der N. Stato-acusticus in Mitleidenschaft gezogen; es entstand eine Innenohrschwerhörigkeit bzw. ein retrolabyrinthärer Nystagmus. Bei 6 Patienten bestehen die Symptome einer chronisch-progressiven Ophthalmoplegie in Form von Augenmuskellähmungen und einer Ptosis. In 3 dieser Fälle liegt eine komplette Ophthalmoplegia externa vor. Nur bei 23 der 31 Patienten ist der degenerative Prozeß auf die motorischen Kerne der Medulla oblongata begrenzt.

In 30% der Fälle (10 Patienten) lassen sich deutliche psychische Veränderungen als Folge einer Affektion der Stammganglien erkennen - meist im Sinn einer Affektlabilität, gelegentlich mit Zwangslachen oder -weinen, oder Euphorie (7 Patienten); 3 Patienten wirken stark verlangsamt und abgebaut.

Vom Tod des Patienten erfuhren wir in 3 Fällen. Er trat nach einer Krankheitsdauer ein, die zwischen 7 und 33 Monaten lag. Die Patienten starben nach durchschnittlich 1,3 Jahren - meist durch Versagen der Atemmuskulatur oder in Folge einer durch die Krankheit begünstigten Pneumonie.

Es läßt sich zusammenfassen: Bei den untersuchten Patienten mit Progressiver Bulbärparalyse ist am häufigsten der N. Hypoglossus betroffen, gefolgt von den Nn. Glossopharyngeus, Fazialis, Vagus, Trigeminus und Accessorius. In einem Viertel der Fälle wurden außerdem andere motorische Hirnnervenkerne geschädigt; eine psychische Veränderung wird bei 30% der Patienten deutlich.

Progressive Bulbärparalyse

Pat.	Manif.- alter	Verlauf	Zun- ge	Kehlk.	mim. Musk.	Kaum.	M.St. M.Tr.	Gau- men- segel	Schluck- störg.	weit. Manif.
K.J.♂	23	13J.	x						x	VIII
S.P.♀	36	8M.						x	x	
19K.J.♀	36	12M.	x	x			x	x		VIII, III
K.A.♀	38	1M.	x						x	III-VI
W.A.♀	40	14J.	x	x	x					III-VI
R.A.♂	42	6M.	x		x	x		x	x	
J.N.♂	45	8J.	x	x	x			x	x	
K.S.♀	46	7M.	x					x	x	
W.J.♀	47	2M.	x		x			x		VI
Z.T.♀	47	12M.	x		x			x		
R.O.♂	49	6M.	x		x	x		x		
N.K.♀	49	2J.	x		x					III, IV
W.J.♂	55	6M.	x		x	x				
H.J.♀	56	2J.	x		x			x	x	
W.M.♀	58	6M.	x						x	
J.S.♀	58	12M.	x	x	x			x		
S.A.♀	59	9M.	x		x				x	
K.F.♀	60	6M.	x	x						
K.E.♂	60	6M.	x		x			x		VIII
S.H.♂	60	6M.	x		x			x	x	
V.G.♂	61	4M.	x		x					
G.J.♀	62	0,5M.	x			x	x	x	x	
V.A.♂	62	2M.	x		x			x		
L.H.♂	63	2M.	x						x	
T.R.♂	64	6M.	x	x	x	x		x		
E.M.♀	64	14M.	x	x						
S.T.♀	64	18M.	x		x	x		x		

at.	Manif.- alter	Verlauf	Zun- ge	Kehlk.	mim. Musk.	Kaum.	M.St. M.Tr.	Gau- men- segel	Schluck- störg.	weit. Manif.
M.♀	67	18M.	x	x	x	x		x	x	
M.♀	70	14M.	x							
R.♀	74	2,5J.	x	x	x	x	x	x	x	
P.ó		2J.	x		x	x		x		III-VI

Verlauf = Dauer der Erkrankung bis zur Diagnosestellung

Zunge = Lähmung bzw. Atrophie der Zungenmuskulatur

Kehlk. = Lähmung der Kehlkopfmuskulatur

mim. Musk. = Lähmung bzw. Atrophie der mimischen Muskulatur

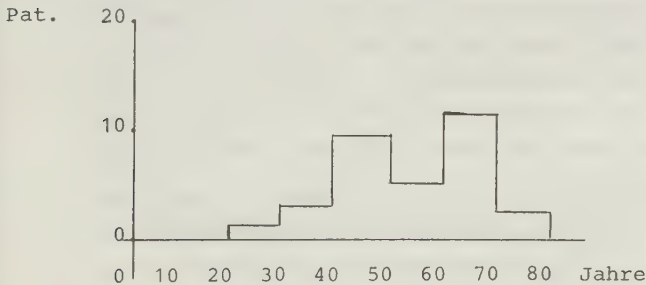
Kaum. = Lähmung und Atrophie der Kaumuskulatur

M.St., M.Tr. = Lähmung bzw. Atrophie der Mm.Sternocl. und Trapezius

Gaumensegel = Gaumensegelparese

weitere Manif.: III-VI = Befall der Kerne des III., IV. und VI. Hirnnerven

Altersverteilung:



Myatrophische Lateralsklerose

Die degenerativen Veränderungen betreffen gleichzeitig das erste und zweite motorische Neuron. Klinisch sind die Zeichen der Pyramidenbahnläsion kombiniert mit den Folgen der Atrophie im Kerngebiet der motorischen Hirnnerven bzw. im Vorderhornbereich des Rückenmarks. Muskelatrophie und schlaffe Parese bestehen neben den Symptomen der Spastik.

In den Jahren 1944-1973 wurde bei ca. 400 Patienten die Diagnose 'Myatrophische Lateralsklerose' gestellt; in 307 dieser Fälle lassen sich Krankheitsverlauf und Untersuchungsbefunde vergleichen.

Die Diagnose ließ sich in den meisten Fällen bereits durch das klinische Erscheinungsbild stellen: Zeichen der Spastik, Muskelschwund und schlaffe Parese, oft kombiniert mit den Symptomen der Bulbärparalyse. Die nucleäre Genese und der Systemcharakter der Muskelatrophien wurden gesichert durch elektromyographische Untersuchungen an geschädigten und an noch nicht sichtbar veränderten Muskelgruppen. Eine primär myogene Atrophie ließ sich außerdem durch die histologische Untersuchung einer Probeexcision aus der betroffenen Muskulatur ausschließen. Die Liquor-Analyse bzw. -Elektrophorese zeigt keine pathologischen Veränderungen; die Lues-Reaktionen sind negativ. Wo ein raumfordernder Prozeß differentialdiagnostisch in Frage kam, wurde er durch die Gasmyelographie ausgeschlossen. Röntgenaufnahmen zeigen keine Veränderungen oder Anomalien des Skeletts als Ursache der Symptomatik. Bei wenigen Patienten bestand zunächst der Verdacht auf eine funiculäre Myelose; eine Vit.B₁₂-Resorptionsstörung wurde durch den Schilling-Test nicht bestätigt.

In 58 Fällen manifestierte der degenerative Prozeß sich zuerst an den motorischen Kernen der caudalen Hirnnerven. Die Patienten zeigen das ausgeprägte Bild der Bulbärparalyse.

Eine erbliche Form der Krankheit scheint in 3 Fällen vorzuliegen: in 2 dieser Fälle litten Angehörige der Patien-

ten offensichtlich an einer Myatrophischen Lateralsklerose; der Vater eines der Patienten zeigte ähnliche Symptome.

Von dieser Form der Erkrankung wurden Männer und Frauen gleich häufig betroffen.

Die ersten Symptome traten zwischen dem 39. und dem 76. Lebensjahr auf; bevorzugtes Manifestationsalter sind das 6. und 7. Lebensjahrzehnt, in denen 50% bzw. 30% der untersuchten Patienten erkrankten. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 57,5 Jahre. Die Zeit, die bis zur Diagnosestellung verstrich, war bei der rasch voranschreitenden Beeinträchtigung elementarer Funktionen, wie sie die Bulbärparalyse verursacht, kurz; bei 80% der Patienten wurde die Erkrankung im 1. Jahr nach ihrem Auftreten diagnostiziert, in der Hälfte aller Fälle bereits im Verlauf eines halben Jahres. Bei nur 2 Patienten zeigt sich eine geringere Progredienz, wobei die Diagnose erst nach 4 bzw. 5 Jahren gesichert wurde.

In allen Fällen ist die obere Extremität mitbetroffen. Eine Atrophie der Muskulatur besteht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 42 Patienten (80%). Sie tritt häufig isoliert an Händen oder Schultergürtel auf; seltener sind Ober- und Vorderarme betroffen. Pathologische Fingerzeichen (Knips- und TRÖMNER-Reflex, LERI-Zeichen, MAYER-Zeichen) finden sich in 28 Fällen (50%) und eine gesteigerte Auslösbarkeit der Muskeldehnungsreflexe, teilweise auch Kloni, bei 43 Patienten (75%). Bei der Beurteilung einer Tonusverminderung oder einer Abschwächung der Eigenreflexe ist zu bedenken, daß diese Befunde durch die erhebliche Parese bzw. Atrophie bedingt sein können.

In 52 der 58 Fälle ist auch die Innervation der unteren Extremität, meist weniger stark, in Mitleidenschaft gezogen. Bei 21 Patienten (40%) läßt sich eine Atrophie der Bein- bzw. Fußmuskeln erkennen. Pathologische Reflexe (BABINSKI-Reflex u.a.) bestehen an der unteren Extremität etwas seltener, als an der oberen. Bei 10 Patienten ist die Rumpfmuskulatur paretisch bzw. atrophisch (17%); die Bauchhautreflexe sind

Myatrophische Lateralsklerose

Pat.	Manif. alter	Verlauf	Obere Extr.			Rumpfm.			Untere Extr.		
			Atr.	Tonus	Refl.sp.Z.	Atr.	Tonus	BHR	Atr.	Tonus	Refl.sp.Z.
K.G.♂	39	0,5	x	↑	↑	x			+		x
M.H.♀	39	1	x	↑	↑		x	↓	-		↑
R.A.♂	42	0,5		↑	↑	x			+		↑
R.X.♂	43	4	x		↑	x			+	x	↑
D.M.♀	45	1	x		↑	x			+		↑
M.A.♂	46	0,25			↑	x			+		
G.G.♂	47	1	x	/	↑	x			+	x	↑
S.G.♂	48	0,5	x		↑	x			+		↑
L.S.♂	50	1	x	↑	↑	x			+		↑
S.G.♂	50	1	x		↑	x			+		↑
P.K.♂	50	3			↑				+	x	↑
R.F.♀	51	1	x		↓	x	x	↓	+		↑
B.R.♂	51	1	x		↑				+	x	↑
H.M.♀	53	0,75			↑	x			+		↑
K.W.♂	53	1			↑				+		↑
W.M.♀	53	2	x		↑	x			-	x	↑
M.A.♂	53	3	x	↑	↓		x		+		↑
S.J.♂	54	1	x	↑	↑						↑
A.J.♀	55	0,5	x		↑			↓	-		↑
R.T.♀	55	1	x		↑				+	x	↑
S.G.♂	56	0,5	x		↑				+	x	↑
B.K.♂	56	0,5			↑	x			+		↑
S.J.♂	56	0,5	x			x			+		↑
W.K.♀	56	0,75	x	↑	↑	x			+		↑
B.A.♀	56	2	x		↑	x		↓	-		↑
H.M.♀	57	0,5	x	↑	↑	x			+	x	↑
S.A.♀	57	0,5		↑	↑	x			-		↑
B.F.♀	57	0,5	x	↑	↑	x			+		↑
F.W.♂	58	0,5	x		↑	x			+		↑
W.L.♀	58	1	x		↑	x			(-)	x	↑
M.F.♂	59	0,5	x		↑	x			+		↑
L.F.♂	59	0,5				x			+		
E.J.♂	59	1	x		↑				+	x	↑

t.	Manif. alter	Verlauf	Obere Extr.			Rumpfm.			Untere Extr.		
			Atr.	Tonus	Refl.sp.Z.	Atr.	Tonus	BHR	Atr.	Tonus	Refl.sp.Z.
M.♀	59	2	x		↑	x		+		↑	↑
T.♀	59	5	x	↓	↓		x	↓	-	x	↓
G.♂	60	0,5	x		↓				+	x	↓
A.♀	60	1			↑	x			+		
M.♀	60	1	x						+		
J.♂	61	0,25	x		↑	x			-		↑
F.♀	61	0,5	x		↑				(-)	x	↑
K.♀	61	1			↑				+		↑
R.♀	62	1	x	↓					+	x	↑
J.♂	1				↑				+	x	↑
R.♀	64	0,25	x			x	↓		-		
K.♀	64	1	x						-		↑
M.♂	65	0,5	x	↑	↑	x	↓		+	x	↑
M.♀	66	0,5	x	↓	↑	x			+		↑
M.♂	66	0,5			↑				-		↑
M.♀	66	1	x	↑					+		↑
J.♂	66	3			↑				+		↑
K.♀	67	0,5	x	↓	↑	x	↓		+	x	↑
J.♂	68	0,25			↑				+	x	↑
F.♀	68	1		↑	↑	x			-		↑
M.♀	69	1,5	x						+	x	↓
M.♀	71	0,5	x	↓	↓				+	x	↓
K.♂	71	1	x			x	↓		+	x	↓
W.♀	76	0,5			↓				-		↓
T.♀			x	↑	↑				-		↑

Verlauf = Dauer der Erkrankung bis zur Stellung der Diagnose

Neben der Bulbärparalyse auftretende Symptome: Atr. = Atrophie der Muskulatur

Refl. = Muskeldehnungsreflexe

sp.Z. = Pyramidenbahnzeichen

(Knips-Reflex u.a.)

bzw. BABINSKI-Reflex u.a.)

BHR = Bauchhautreflexe; (-) = Fehlen der BHR bei Adipositas, Vernarbung

in den meisten Fällen vorhanden.

Lokalisation und Ausdehnung der klinischen Erscheinungen lassen keinen Zusammenhang mit der - ohnehin kurzen - Krankheitsdauer bis zur Diagnosestellung oder mit dem Manifestationsalter erkennen.

Psychische Veränderungen sind bei diesem Erscheinungstyp der Myatrophischen Lateralsklerose bei 20% der Patienten zu finden, meist im Sinne einer Euphorie oder Affekt-Inkontinenz, gelegentlich mit Zwangslachen und -weinen. Bei 2 der Patienten wurde eine erhebliche Hirnatrophie festgestellt (durch Pneumencephalographie).

In 10 Fällen wurde uns der Tod des Patienten bekannt. 8 Patienten verstarben im Jahr der Diagnosestellung, 2 weitere nach 2- bzw. 4-jähriger Krankheitsdauer.

Bei 127 Patienten traten die ersten Symptome der Myatrophischen Lateralsklerose an der oberen Extremität auf. Oft bestanden vor Beginn der Lähmung und Atrophie längere Zeit Schmerzen in den betroffenen Muskelgruppen, gelegentlich auch Parästhesien.

Verhältnismäßig häufig findet sich bei Angehörigen der Patienten ebenfalls die Symptomatik einer degenerativen Rückenmarkserkrankung (11 Fälle); mehrfach wurde eine Myatrophische Lateralsklerose sicher diagnostiziert, in anderen Fällen wird sie aus der Familienanamnese sehr wahrscheinlich.

Von dieser Form der Krankheit wurden Männer in 75% der Fälle betroffen.

Das Erkrankungsalter lag zwischen 18 und 79 Jahren, durchschnittlich bei 51,9 Jahren; 40% der Patienten erkrankten im 6. Lebensjahrzehnt. Die Zeit bis zur Stellung der Diagnose war in 90% der Fälle kürzer als 5 Jahre, bei 60% der Patienten nicht länger als 1 Jahr. In anderen Fällen lag der Krankheitsbeginn mehr als 10 Jahre zurück.

Überwiegend finden sich an der oberen Extremität deutliche Atrophien (122 der 127 Fälle), meist auch erheblich gesteigerte Eigenreflexe. In der Hälfte der Fälle treten

Myatrophische Lateralsklerose

Pat.	Manif.- alter	Verlauf	Bul- bärp.	Rumpfm.		Untere Extr.			sp.Z.
				Atr.	Tonus BHR	Atr.	Tonus	Refl.	
F.A.♀	18	0,5	(x)		+			↗	x
F.M.♀	24	3			+		↗	↘	
S.A.ó	24	4	(x)		+	x	↗	↗	
H.J.ó	25	4			+				
D.B.♀	25	8			+			↗	
K.F.ó	28	2	x			x	↗	↗	x
Z.A.ó	30	1	x		+			↗	
H.A.ó	30	3			+			↗	
K.H.ó	32	3	x		-		↗	↗	
L.S.♀	33	2	x		+			↗	x
D.S.ó	35	3	x		-	x	↗	↗	x
H.E.♀	35	6	(x)		-			↗	x
K.K.ó	36	1	(x)		+		↗	↗	x
G.K.ó	36	1	x		+		↗	↗	
S.R.♀	37	1	x		+		↗	↗	
H.J.ó	37	1		x	+				
M.F.ó	37	6	x	x	+	x	↗	↗	
B.M.ó	38	1	x		+			↗	
G.J.ó	38	9			+			↗	x
S.G.ó	39	1		x	+	x	↗	↗	x
K.J.ó	39	1	x		+	x		↗	
B.E.♀	40	3	x		-	x	↗	↗	x
L.A.ó	41	1	(x)		+		↗	↗	x
Z.S.♀	41	3	x		+	x	↗		x
W.V.ó	41	8			+		↗	↗	x
K.F.ó	41	13	(x)	x	+	x			
R.S.♀	42	4	(x)		+			↗	x
S.G.ó	43	1			-			↗	x
K.E.ó	43	6			+		↗	↗	
M.R.♀	44	1	x		+	x		↗	x
F.E.♀	45	2	x		(-)			↗	x
S.F.ó	46	0,5			+		↗	↗	
S.X.ó	46	1	x		+		↗	↗	x

Pat.	Manif.- alter	Verlauf	Bul- bärp.	Rumpfm.			Untere Extr.		
				Atr.	Tonus	BHR	Atr.	Tonus	Refl. sp.Z.
M.P.ó	46	1	x			+		↘ ↗	x
P.K.ó	46	3	(x)			+		↗	x
P.F.ó	47	5	x			+		↗	
B.K.♀	48	1	x			+	x	↗ ↗	x
R.J.ó	48	1				+	x	↗	x
P.M.ó	48	2				+		↗	
A.A.ó	48	2	x	x		+		↗	
H.A.♀	49	1				+		↗	
M.F.ó	49	1	x		↘	+	x		x
L.H.ó	49	2	x	x		-	x		x
H.A.ó	49	20				+	x		
G.F.ó	50	0,5				+		↘ ↗	
G.M.ó	50	1	(x)			+	x	↗ ↗	
W.R.ó	50	4				+		↗ ↗	x
M.G.ó	50	4				+	x		
P.J.ó	51	3	(x)			+		↗ ↗	x
F.A.ó	51	3	(x)			+	x	↗	
E.X.ó	51	5				+	x	↗	
S.A.♀	52	0,5	x			+		↗ ↗	x
J.K.ó	52	0,5	(x)			+		↗ ↗	
C.D.ó	52	0,5				+		↗ ↗	
H.J.ó	52	1	x			+		↗ ↗	
H.W.ó	52	1				+		↘ ↗	
S.S.ó	52	1			↘	+	x	↘ ↗	x
H.A.♀	53	1	(x)			+		↗ ↗	
P.G.ó	53	1	(x)			+		↗ ↗	x
E.M.♀	53	1	(x)	x		+		↗ ↗	
G.F.ó	53	1		x		+	x	↗ ↗	
L.M.ó	53	1				+		↘ ↗	
V.K.ó	53	2				+	x	↗ ↗	x
L.J.ó	53	2			↘	+	x	↗ ↗	
O.D.♀	53	2	(x)			(-)	x	↗ ↗	x
S.A.ó	54	0,5				+		↗ ↗	
W.E.♀	54	1	x			+		↗ ↗	
T.W.ó	54	1				+		↗	

Pat.	Manif.- alter	Verlauf	Bul- bärp.	Rumpfm.		Untere Extr.			sp.Z.
				Atr.	Tonus BHR	Atr.	Tonus	Refl.	
E.J.ó	54	2			+			↗	x
S.F.ó	54	4	x	x	+			↗	
D.A.♀	54		x		+			↗	
F.A.ó	55	1			-			↗	
S.L.ó	55	2	x		-	x		↗	
S.J.ó	55	7			+			↗	
R.G.ó	55	7	x	x	↘	-	x	↘	
R.K.ó	56	0,5			+			↗	
M.O.ó	56	0,5	(x)		+				
L.J.ó	56	1	(x)	x	+			↗	x
G.M.ó	56	1	(x)		-			↗	
W.L.ó	56	1			+			↗	
G.K.ó	56	3	x		+	x		↗	
S.H.ó	57	1			-			↘	
S.A.♀	57	1			-			↘	
S.W.♀	57	1	x		↘	+	x	↗	
D.A.ó	57	1			+			↘	
H.F.ó	57	2	x		+			↗	
L.J.ó	58	0,5	x		+			↗	
K.K.ó	58	0,5			+			↗	x
M.V.♀	58	1	(x)	x	↘	-		↗	x
R.P.♀	58	1	x		+	x		↗	x
N.K.ó	58	2	x		+			↗	
U.K.ó	58	4	x		+			↘	
D.J.ó	59	0,5			-			↗	
L.J.ó	59	1			+			↗	x
F.J.ó	59	1			(-)			↗	x
R.T.♀	60	1			+	x		↘	
R.E.♀	60	1	x		-			↗	
K.J.♀	60	1	(x)		+				
H.M.♀	60	2	x		-			↗	x
H.G.ó	60	2		x	+			↗	
A.G.ó	61	1	x		-	x		↗	
F.G.ó	61	3	x		+	x		↗	x

Pat.	Manif.- alter	Verlauf	Bul- bärp.	Rumpfm.			Untere Extr.			sp.Z.
				Atr.	Tonus	BHR	Atr.	Tonus	Refl.	
H.O.ó	62	1	(x)	x		+			↗	x
K.L.ó	62	1	(x)			+			↗	x
H.K.	62	1	x			+			↗	
G.M.♀	62	2				+	x		↘	
Z.K.♀	62	3		x		(-)	x		↗	x
S.J.ó	62	3	(x)			+			↗	
G.A.ó	62	5	x	x		(-)				
G.A.♀	63	1		x		-			↗	
B.K.ó	63	1				↘	-	x	↗	
H.A.ó	64	0,5	(x)			+			↗	
E.A.ó	64	1				+	x		↗	x
J.F.♀	65	1	x			-	x		↗	x
B.F.ó	65	1	x			+			↗	x
D.R.ó	66	0,5	x			+			↗	x
P.L.ó	66	1				-			↗	
B.A.ó	67	1				+			↗	
K.W.ó	68	0,5	x			+	x		↗	x
Z.W.ó	68	1	(x)	x		+			↗	x
B.F.ó	68	4	x			+			↗	
R.A.ó	69	1	x	x		+	x			
S.K.ó	69	1	(x)			+			↗	x
R.W.ó	71	6	x			+			↘	
H.H.♀	76	0,5				+			↘	
N.N.ó	76	0,5	x			+	x		↗	
R.H.ó	79	1	x			+			↗	x

Verlauf = Dauer der Erkrankung bis zur Stellung der Diagnose

Bulbärp. = Bulbärparalyse neben dem Befall der oberen Extremität

spastische Fingerzeichen auf.

Bei 121 Patienten ist die untere Extremität ebenfalls betroffen, meist im Sinne einer Spastik; in 1/3 der Fälle ist die Muskulatur atrophisch. Bei 20% der Patienten (24 Fälle) läßt sich eine Parese bzw. Atrophie der Rumpfmuskulatur feststellen.

50 Patienten zeigen das Bild einer bereits ausgeprägten, weitere 27 das einer beginnenden Bulbärparalyse. Bei 40% der Kranken fehlen bulbärparalytische Symptome.

Mit steigendem Manifestationsalter der ersten Symptome scheint die Krankheit etwas rascher progredient zu sein, da sich eine längere Zeitspanne bis zur Diagnosestellung häufiger bei jüngeren Patienten findet.

Psychische Veränderungen bestehen bei 32 Patienten (25%), oft in Form einer Affektlabilität oder Euphorie; mehrere Patienten wirken abgebaut, verlangsamt. In einigen Fällen wurde ein hirnatrophiischer Prozeß festgestellt.

Wir erfuhren in 15 Fällen vom Tod des Patienten; er trat durchschnittlich 2,6 Jahre nach dem Beginn der Krankheit ein (zwischen 1/2 und 7 Jahren).

Die untere Extremität wurde in 122 der 307 Fälle primär von der Lähmung betroffen.

In der Familienanamnese von 5 der Patienten finden sich ähnliche Fälle degenerativer Erkrankungen, wobei die Diagnose einer Myatrophischen Lateralsklerose nicht gesichert ist.

In dieser Form erkrankten Männer in 65% der Fälle.

Die ersten Symptome zeigten sich zwischen dem 17. und dem 74. Lebensjahr, im Durchschnitt mit 51,2 Jahren, ohne deutliche Bevorzugung einer Altersgruppe. In 105 Fällen wurde die Diagnose innerhalb von 5 Jahren nach dem Beginn der Erkrankung gestellt, in 50% der Fälle bereits innerhalb des 1. Jahres. In 7 Fällen findet sich ein Krankheitsverlauf von mehr als 10 Jahren.

Bei 94 Patienten bestehen an der unteren Extremität Zeichen der Spastik, bei 26 Patienten eine schlaffe Läh-

Myatrophische Lateralsklerose

Pat.	Manif.- alter	Verlauf	Bul- bärp.	Rumpfm.		Obere Extr.			sp.Z.
				Atr.	Tonus BHR	Atr.	Tonus Refl.		
P.R.♀	17	9	x		+	x	↘	↗	
L.J.ó	20	13	(x)		+			↗	x
S.H.ó	22	5	(x)	x	+	x			
F.A.♀	24	3	x		+	x	↗	↘	
W.J.ó	26	12	(x)		+	x			
Z.J.ó	29	5			+	x	↗	↗	
C.R.ó	29	17			+	x		↗	x
H.R.ó	31	1	x		+	x	↗	↗	
K.G.♀	31	2			+	x	↗	↗	x
H.T.ó	31	3			+			↗	
Ö.T.ó	32	1	(x)		+	x	↗	↗	x
O.O.ó	32	1			+			↗	x
H.D.♀	32	4	x		+	x		↘	x
M.G.ó	33	6	(x)		+	x		↗	x
W.E.ó	33	25			-	x	↗	↘	
B.E.♀	34	1	(x)		+			↗	
K.A.ó	35	0,5			+		↘	↗	x
A.W.ó	35	1			+	x	↗	↗	x
B.H.ó	36	1	(x)		-		↗	↗	
S.A.♀	36	16	(x)		-	x	↗	↗	x
K.M.ó	36	17			+	x		↗	x
S.K.ó	37	1			+		↗		x
C.P.ó	37	3			+		↘	↘	
M.J.ó	37	9			-	x	↗		x
S.R.ó	38	0,5	(x)		+	x		↗	
N.J.ó	38	1			+	x	↗	↗	x
S.M.♀	39	1	x	x	-	x		↗	
S.F.ó	39	2			+		↗	↗	
L.K.ó	40	3	(x)		+	x	↗	↗	x
B.M.♀	40	5			-	x			
S.F.ó	41	1			-		↗		
W.G.ó	42	2			+	x		↗	

Pat.	Manif.- alter	Verlauf	Bul- bärp.	Rumpfm.			Obere Extr.			sp.Z.
				Atr.	Tonus	BHR	Atr.	Tonus	Refl.	
S.J.ó	44	0,5	(x)	x		+	x	↗	↗	x
H.E.♀	44	1	x		↘	+	x		↘	x
G.E.ó	44	1		x	↘	+	x		↗	
R.J.ó	44	1	(x)			+			↗	
L.K.♀	44	7	(x)			+	x	↘	↗	x
H.J.ó	44	8		x		-	x	↗	↗	x
B.O.ó	45	0,5	(x)			+	x		↗	
S.K.♀	45	2	x			+	x			x
J.F.ó	45	17				+	x	↗		
L.F.ó	46	1				+				
J.A.ó	47	0,5				-			↗	x
H.M.ó	48	1		x		+	x	↗	↗	x
K.B.ó	48	1				+			↗	x
B.J.ó	48	1	x			+	x	↗	↗	x
H.M.ó	48	4				+	x		↗	
M.E.ó	49	1				+			↘	
S.A.ó	49	1	x	x		-	x		↗	
G.M.♀	49	1				-	x		↗	
L.M.ó	49	2	(x)			+	x	↗	↗	x
J.F.♀	49	4	x			+	x	↗	↗	x
K.L.ó	49	6	x			-	x		↗	x
G.J.ó	50	1	x			-	x		↗	x
O.M.♀	50	1,5				+			↗	
S.J.ó	50	2		x		+	x	↗	↗	x
M.E.♀	51	1	x		↘	+		↘	↘	x
S.T.♀	52	1	x			(-)		↗	↗	
H.A.ó	52	2				(-)	x	↗	↗	
G.F.ó	52	2	x			+	x		↗	
B.R.ó	52	2	x			(-)			↗	
W.J.ó	53	1	(x)	x		+		↗	↗	x
S.F.♀	53	1				(-)	x		↗	x
B.F.ó	53	2	x	x	↘	+	x		↘	
J.H.ó	53	3				+			↗	
M.F.♀	55	1	x	x		+	x		↗	
M.J.ó	55	1				+			/	x

Pat.	Manif.- alter	Verlauf	Bul- bärp.	Rumpfm.			Obere Extr.			sp.Z.
				Atr.	Tonus	BHR	Atr.	Tonus	Refl.	
R.E.ó	55	2				+	x	↗	↗	x
S.W.♀	55	4				-	x			
K.A.ó	56	1				+	x		↗	x
B.H.♀	56	1	x			+	x	↗	↗	
W.M.ó	56	4				+			↗	
D.J.ó	57	0,5				+	x	↗	↗	x
S.C.♀	57	1	x			+	x	↗	↗	x
L.A.ó	57	1				+	x	↗		x
M.G.ó	57	1				+			↗	x
D.A.ó	57	1,5				+			↗	
T.A.ó	57	3	x			+			↗	
S.J.ó	57	5	(x)			+	x		↗	x
G.K.ó	58	1	x			-			↗	x
E.M.ó	58	3				+	x		↗	
T.A.♀	58	4	(x)			(-)	x	↘	↗	
J.K.♀	59	1				+	x			
W.A.♀	59	1				-	x		↗	
R.M.♀	59	1		↘		-			↗	
K.F.♀	59	1	(x)			+	x	↘	↗	
Z.A.ó	60	0,5	x			+				x
F.A.♀	60	1	x			-	x	↗	↗	x
C.A.ó	60	2				+			↗	x
H.A.♀	60	2	x	↘		+	x		↗	x
K.J.♀	61	0,5	(x)			+	x		↗	x
K.A.♀	61	0,5				(-)			↗	x
K.E.ó	61	1				+			↗	
G.J.♀	61	1	x			-	x		↗	x
S.T.♀	61	2				+				
D.E.ó	61	2	x			+	x		↗	x
K.G.♀	61	3	x			+	x	↘	↗	
B.L.ó	62	1				+			↗	x
B.M.ó	62	1	x			+		↗	↗	x
S.J.ó	62	1				-	x		↗	x
R.L.♀	62	2				-	x	↘	↘	x

Pat.	Manif.- alter	Verlauf	Bul- bärp.	Rumpfm.			Obere Extr.			sp.Z.
				Atr.	Tonus	BHR	Atr.	Tonus	Refl.	
B.A.ó	62	3				+				
S.A.♀	63	1				+			↗	x
O.F.ó	63	1	(x)			+	x	↗	↗	x
S.N.ó	63	1				+	x		↗	x
F.M.♀	63	3				-			↗	
W.K.♀	63	4				+	x		↗	
W.H.ó	64	2	(x)			+	x			
EH.♀	64	3			↘	-	x		↗	x
E.H.ó	64	3				+	x	↗	↗	
N.P.ó	65	0,5				+			↗	x
S.A.ó	66	1	(x)			+	x	↗	↗	x
W.M.♀	66	2				+	x		↗	x
L.W.ó	66	2		x		+	x		↘	
B.G.ó	67	1				+	x	↗	↗	x
B.M.♀	68	1	(x)			+	x	↗	↗	x
H.V.♀	70	2				(-)	x		↗	
S.J.ó	72	2				+				
K.E.♀	73	2	(x)			-				
B.M.♀	74	0,5				-		↗	↗	
L.F.ó	74	1				+			↘	
W.M.ó		1	(x)		↘	+		↘	↘	x

Verlauf = Dauer der Erkrankung bis zur Stellung der Diagnose

Bulbärp. = Bulbärparalyse neben dem Befall der unteren Extremität

mung; in 60 Fällen ist die Beckengürtel- bzw. Beinmuskulatur atrophisch.

5 Patienten zeigen keine pathologischen Veränderungen an der oberen Extremität; bei den übrigen finden sich oft spastische Tonuserhöhung und Steigerung der Muskeldehnungsreflexe, daneben in 2/3 der Fälle ein Schwund der Muskulatur. Bei 18 Patienten (13%) ist die Rumpfmuskulatur ebenfalls von dem Denervierungsprozeß betroffen. Deutliche Symptome der Bulbärparalyse bestehen in 29 Fällen, beginnende Veränderungen bei 26 Patienten. 55% der untersuchten Patienten zeigen keine bulbärparalytischen Symptome.

Auch bei dieser Form der Erkrankung lassen sich größere Zeitspannen bis zur Sicherung der Diagnose ausschließlich bei jüngeren Patienten verzeichnen.

20 der 122 Patienten (16,5%) sind psychisch verändert; 17 wirken affektilabil bzw. euphorisch, 3 stark verlangsamt und antriebsgemindert.

In 9 Fällen erfuhren wir vom Tod eines der Patienten; er trat durchschnittlich 2,8 Jahre nach dem Beginn der Krankheit ein.

Wir können zusammenfassen: Die Erscheinungsbilder der Myatrophischen Lateralsklerose, bei denen primär die Innervation der Extremitätenmuskulatur geschädigt wurde, sind bei 80% der untersuchten Patienten zu finden; dabei waren obere und untere Extremität gleich häufig als erste betroffen (je 40%). Die primär bulbärparalytische Form liegt in 20% der Fälle vor.

In der Familienanamnese findet sich die gleiche Symptomatik bemerkenswert oft bei Patienten, bei denen die ersten Veränderungen sich an den Armen bzw. Händen zeigten; bei den anderen Formen werden ähnliche Erscheinungsbilder bei Verwandten nur halb so häufig angegeben.

Von der sich zunächst an der oberen Extremität manifestierenden Art wurden überwiegend Männer betroffen, während sich der mit bulbärparalytischen Symptomen beginnende Typ

bei beiden Geschlechtern gleich häufig findet.

Von der bulbärparalytischen Form wurden bevorzugt ältere Patienten betroffen. Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt hier um mehr als 5 Jahre höher als für die Formen mit anfänglichem Befall der Extremitäten. Der Zeitraum bis zur Diagnosestellung ist am größten bei dem sich zunächst an der unteren Extremität manifestierenden Erscheinungstyp, am kleinsten bei primärem Befall der Medulla oblongata.

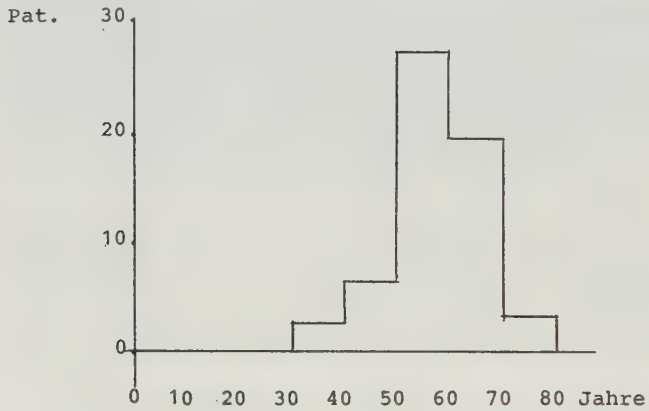
In den Fällen, in denen die Dauer der Krankheit bis zum Tod des Patienten bekannt ist, läßt sich eine durchschnittliche Überlebenszeit von 1,8 Jahren bei der bulbärparalytischen Form von 2,8 Jahren bei den anderen Formen verzeichnen.

Fast alle Patienten zeigen zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits pathologische Veränderungen auch der unteren bzw. oberen Extremität. Ein Übergreifen des Prozesses auf die Kerne der Medulla oblongata hat in 60% der primär die obere Extremität betreffenden Fälle und in 45% der zunächst die untere Extremität betreffenden Fälle stattgefunden. Bei dieser Form traten auch psychische Veränderungen (als Zeichen einer Affektion der Stammganglien) am seltensten auf.

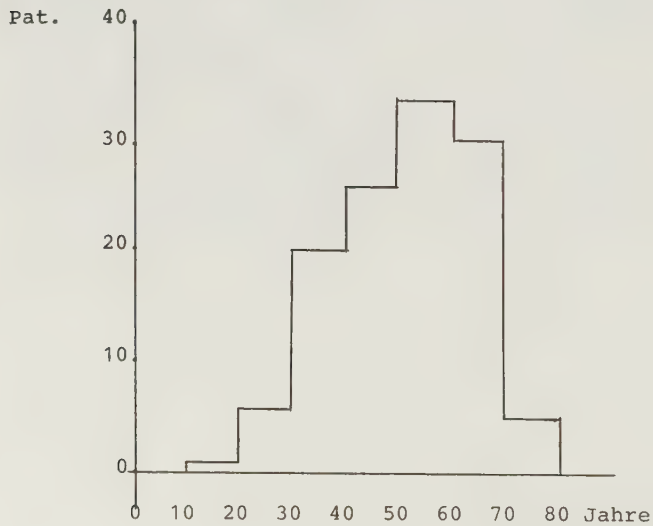
Der rascheste Verlauf findet sich naturgemäß bei zu Beginn auftretender Bulbärparalyse; wo zunächst die untere Extremität befallen ist, erscheint beim Vergleich aller Symptome der Krankheit die Prognose am günstigsten.

Altersverteilung:

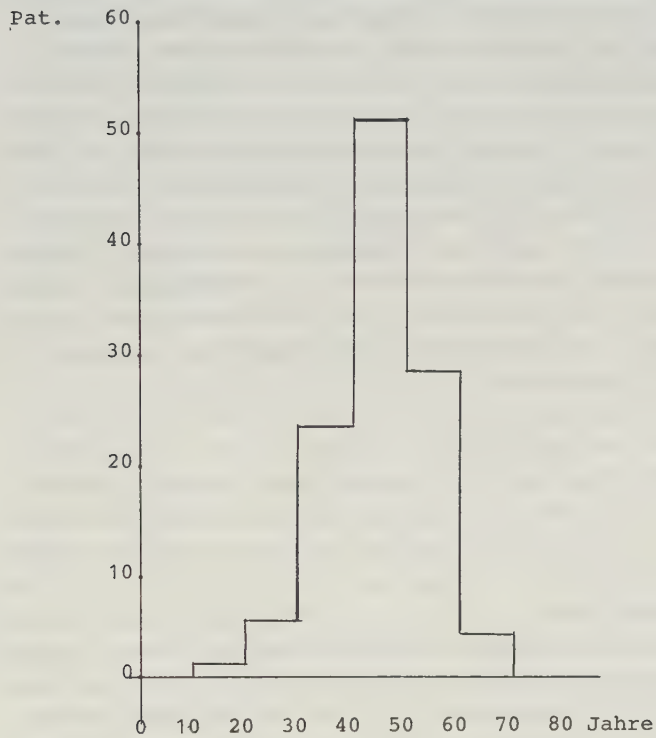
bei primärer Manifestation der Bulbärparalyse



bei primärer Manifestation an der unteren Extremität



bei primärer Manifestation an der oberen Extremität



Neurale Muskelatrophie

Pathologisch-anatomisch handelt es sich bei der Erkrankung um eine kombinierte Atrophie der peripheren Nerven und der aufsteigenden langen Rückenmarks-Bahnen, vor allem der Hinterstränge. Im Vordergrund stehen die degenerativen Veränderungen an den peripheren Nerven der Extremitäten. Neben dem Verfall von Achsenzylindern und Markscheiden findet eine Wucherung der SCHWANN'schen Zellen und der Zellen des Nerven-Bindegewebes statt mit Bildung cholerger und retikulärer Fasern, die sich zwiebelschalenähnlich um die veränderten Nervelemente anordnen. Kennzeichnend für die Krankheit ist die Symptomen-Trias, wie sie bei Läsion des peripheren Nerven oder bei Polyneuritiden entsteht; peripher-motorische Ausfallserscheinungen, Sensibilitätsstörungen und Störungen der Trophik. Sie manifestiert sich in der Regel zunächst im Bereich der vom N. Peronäus versorgten Muskulatur (Steppergang).

Die Lebenserwartung der Patienten wird durch das Leiden meist nicht beeinträchtigt.

Die Diagnose 'Neurale Muskelatrophie' (Charcot, Marie, Tooth) wurde in den Jahren 1944-1973 bei ca. 40 Patienten gestellt. 33 dieser Fälle sollen beschrieben und verglichen werden.

Charakteristisch für die Krankheit ist die meist deutlich herabgesetzte Nervenleitgeschwindigkeit; sie wurde bei den untersuchten Patienten elektroneurographisch gemessen. Durch die Elektromyographie und die histologische Untersuchung einer Muskel-Probeexcision ließ sich der, durch die Denervierung bedingte, neurogene Umbau der Muskulatur meist gegen eine primäre Myopathie abgrenzen. Ein raumfordernder Prozeß im Rückenmarks-Bereich wurde mit Hilfe der Gasmyelographie ausgeschlossen. Form- oder Strukturveränderungen der Wirbelsäule als Ursache der Symptome ließen sich durch Röntgen-Aufnahmen ausschließen. Die Liquor-Werte sind bei allen Patienten im Bereich der Norm, die Lues-Reaktionen

negativ.

Mehrfach findet sich in der Familie der Patienten ein gehäuftes Auftreten der Krankheit. In 9 Fällen (27%) zeigen ein oder mehrere Angehörige die gleichen Symptome; in einer Familie tritt seit einigen Jahrhunderten die Erkrankung regelmäßig auf.

In 85% der Fälle sind Männer von der Krankheit betroffen.

6 der Patienten geben seit ihrer Kindheit bestehende Gehstörungen an, oft sind die Füße seit der Geburt deformiert (Hohlfuß, Klumpfuß). Wo die Erkrankung später in Erscheinung trat, waren die Patienten in mehr als der Hälfte der Fälle jünger als 20 Jahre. In 11 Fällen traten die Symptome nach dem 2. Lebensjahrzehnt auf, bei 3 Patienten nach dem 50. Lebensjahr.

Als erste Veränderung bemerkten 11 der Patienten eine Atrophie der Fuß- oder Unterschenkelmuskulatur, in 7 Fällen bestanden starke Schmerzen; bei den übrigen entwickelten sich zunächst Lähmungserscheinungen in Form einer Fußheber-Schwäche und rascher Ermüdbarkeit der Beine.

Bei allen Patienten stehen Lähmungen der vom N. Peronäus versorgten Muskulatur schwerpunktmäßig im Vordergrund (Peronäaltyp der Neuralen Muskelatrophie). Die Wadenmuskulatur ist stark atrophisch; in fast 60% der Fälle sind auch die kurzen Fußmuskeln verschmächtigt. Fuß- und Zehen-Extensoren sind gelähmt, der Fuß kann weder dorsalflektiert noch proniert werden. Die Muskeldehnungsreflexe der unteren Extremität sind meist erloschen oder nur schwach auslösbar. Die distalen Abschnitte der unteren Extremitäten sind bevorzugt betroffen; die Muskulatur der Oberschenkel ist in 1/3 der Fälle in Mitleidenschaft gezogen.

Bei 21 Patienten hat der Denervierungsprozeß auch auf die obere Extremität übergegriffen, wobei vor allem die Daumenballenmuskulatur und die Muskeln des Handtellers betroffen sind. Nur selten finden sich pathologische Veränderungen an den Oberarmen; diese bestehen überwiegend bei älte-

ren Patienten (ebenso die Schädigung der Oberschenkelmuskulatur). Die Dauer der Krankheit bis zum Befall der oberen Extremität beträgt durchschnittlich 8-9 Jahre. Bei 4 Patienten traten die Veränderungen an Armen und Beinen gleichzeitig auf.

In 11 Fällen finden sich trophische Störungen an den von der Denervierung betroffenen Abschnitten der Extremitäten, die kalt und livide verfärbt sind. Oft besteht eine vermehrte Schweißsekretion; die Haut ist gelegentlich atrophisch, die Nägel sind brüchig. Bei 14 Patienten finden sich Sensibilitätsstörungen; sie betreffen vor allem die Füße und die Beine bis zur Mitte der Unterschenkel bzw. bis in Höhe der Knie. Wo die Arm- oder die gesamte Beinmuskulatur verändert ist, treten sie auch an Händen und Vorderarmen bzw. an den Oberschenkeln auf. Am häufigsten läßt sich eine oft isoliert auftretende Hypaesthesia feststellen, mehrfach sind daneben Schmerz- und Temperaturempfindungen herabgesetzt; bei 1 Patienten ist ausschließlich die Tiefensensibilität gestört. In 3 Fällen ist die Empfindung für alle Qualitäten herabgesetzt.

6 Patienten geben Schmerzen an, die zeitweise auftreten oder dauernd bestehen.

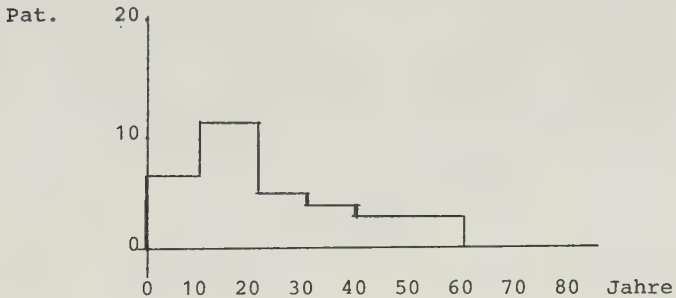
Zusammenfassend läßt sich sagen: Ein familiär gehäuftes Auftreten der Krankheit findet sich in mehr als 1/4 der Fälle. Sie betrifft ganz überwiegend das männliche Geschlecht. In allen Fällen hat der degenerative Prozeß zuerst die vom N. Peronäus versorgte Muskulatur betroffen. Die Innervation der oberen Extremität ist in 60% der Fälle in Mitleidenschaft gezogen, wobei, wie an der Beinmuskulatur, die distalen Abschnitte bevorzugt befallen sind. Sensibilitätsstörungen bestehen bei 43% der untersuchten Patienten, trophische Störungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde bei 33%.

Die Krankheit verläuft umso weniger rasch progredient, je früher die ersten Symptome sich manifestieren. Patienten die bereits als Kinder erkrankten, zeigen im Erwachsenenalter nur eine geringe Gehbehinderung; je höher das Erkranken-

kungsalter liegt, desto eher wurde das Leiden erkannt und desto mehr Muskelgruppen sind von dem Denervierungsprozeß betroffen. Auch der Zeitraum bis zur Manifestation an der oberen Extremität war umso kürzer, je später die Krankheit begonnen hatte.

Übergangsformen zu anderen degenerativen Erkrankungen des Nervensystems finden sich nicht.

Altersverteilung:



Neurale Muskelatrophie

Pat.	Manif.- alter	Ver- lauf	Untere Extr.			Ver- lauf	Obere Extr.			troph.	Sens.-
			Fußm.	U.-sch.	O.-sch.	U.E.	Handm.	U.-a.	O.-a.	Störg.	störg.
S.D.ó		51	x	x							
M.R.♀		50		x	x	28	x	x	x		x
J.A.♀		36	x	x							
M.X.ó		34		x			x				
S.J.ó		31	x	x						xx	x
M.A.ó		13		x							x
B.H.ó	8	20	x	x		17	x	x			
S.J.ó	10	25	x	x		17	x	x		xx	x
D.F.ó	14	27	x	x		23	x				x
B.M.ó	14	10	x	x		9	x				
A.V.♀	14	9	x	x		8	x			x	
K.W.ó	15	8	x	x							
W.W.ó	16	20	x	x		15	x				
U.U.ó	17	8		x	x	4	x				
F.F.ó	18	30	x	x			x				
R.W.ó	18	6		x		5	x				
S.P.ó	18	4	x	x	x					xx	
L.K.ó	19	16		x	x	15	x				
A.L.ó	20	3	x	x		0	x	x		xx	
S.T.♀	20	11		x							x
L.J.ó	28	11		x	x	0	x			x	
L.J.ó	28	6		x		0	x				
H.O.ó	28	6	x	x						x	
L.W.ó	31	11	x	x	x	10	x	x			x
H.G.♀	32	13	x	x						x	x
L.N.ó	32	1		x							x
W.K.ó	33	12		x		0	x	x	x	xx	x
P.C.ó	46	4	x	x	x	3	x	x	x	xx	x
D.E.♂	46	6	x	x	x	1	x	x	x		
B.K.ó	47	3	x	x	x		x				x
H.W.ó	50	2		x							
S.P.ó	53	7	x	x						x	x
H.B.ó	53	3		x	x	1	x	x	x		

Verlauf U.E. = Dauer der Erkrankung bis zur Manifestation an der oberen Extremität

Spinale hereditäre FRIEDREICH'sche Ataxie

Der degenerative Prozeß betrifft sowohl das Cerebellum (Rinde), als auch die Hinterstränge, am stärksten den GOLL'schen Trakt, und die Seitenstränge, vor allem die spinoce-rebellaren Bahnen. An die Stelle der Markscheiden und Achsenzylinder tritt eine reaktive Fasergliose. Das klinische Bild ist charakterisiert durch die Kombination von Kleinhirn-Phänomenen (cerebellare Ataxie, Nystagmus, Sprachstörungen), Symptomen der Hinterstrang- bzw. Hinterwurzel-Läsion (spinale Ataxie, fehlende Muskeleigenreflexe, Sensibilitätsstörungen) und Zeichen der Pyramidenbahn-Affektion.

In den Jahren 1944-1973 wurde bei 53 Patienten die Diagnose 'FRIEDREICH'sche Ataxie' gestellt; Anamnese und Verlauf der Krankheit können wir bei 51 Patienten vergleichen.

Wo differentialdiagnostisch Multiple Sklerose oder Tabes dorsalis in Frage kamen, ergab die Abgrenzung sich u.a. durch die Liquoranalyse, die durchweg physiologische Werte zeigte. Ein raumfordernder Prozeß oder eine gefäßabhängige Genese der Symptomatik ließen sich in allen Fällen ausschließen. Knochenveränderungen an Schädelbasis und Wirbelsäule als Ursache der Ausfallerscheinungen bestehen nicht. Kupfer-Ausscheidung und Vit.B.₁₂-Resorption (untersucht bei Verdacht auf M. WILSON bzw. funikuläre Myelose) liegen im Bereich der Norm. Die Abgrenzung gegen eine symptomatische Form der spino-cerebellaren Ataxie ist nicht immer zweifelnsfrei möglich - vor allem in Fällen, in denen sich nicht ein familiär gehäuftes Auftreten der Krankheit findet.

Bei 22 der 51 Patienten zeigen sich gleiche oder ähnliche Symptome bei weiteren Mitgliedern der Familie. In 12 Fällen wurde bei Eltern oder Geschwistern ebenfalls ein M. FRIEDREICH diagnostiziert; in den übrigen Fällen bestehen Erkrankungen mit ähnlichem Erscheinungsbild. Gelegentlich sind nur Fußmißbildungen bei mehreren Familienmitgliedern zu finden (Forme fruste).

Männer wurden von der Erkrankung etwas häufiger betroffen als Frauen (29♂, 22♀ Patienten).

Die Krankheit manifestierte sich in 80% der Fälle vor dem 25. Lebensjahr; das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 13,3 Jahre. Je früher die ersten Symptome aufgetreten waren, desto größer war der Zeitraum bis zur Sicherung der Diagnose, die nach durchschnittlich 10-13 Jahren gestellt wurde.

Als wichtiges Kennzeichen der Krankheit ist der FRIEDREICH-Fuß - Hohlfuß mit maximaler Dorsalflexion der Zehen im Grund- und Beugung im Endgelenk, oft mit Bildung von Hammerzehen - bei fast allen Patienten zu finden; oft bestanden seit der Geburt Hohl- oder Klumpfüße. Die Ataxie hatte sich ausnahmslos zunächst an der unteren Extremität manifestiert als Gangunsicherheit und Schwäche der Beine. Hände und Arme waren nur in 6 Fällen von Anfang an in Mitleidenschaft gezogen. Vielfach traten die Symptome an der oberen Extremität, die bei 90% der Patienten zu finden sind, erst mehrere Jahre nach dem Beginn der Krankheit auf.

Als Zeichen des Befalls der Hinterstränge bestehen, neben den lokomotorischen Bewegungsstörungen, die sich in mangelnder Ziel- und Richtungssicherheit bei intendierten Bewegungen äußern, in 65% der Fälle (32 Patienten) Sensibilitätsstörungen. Meist ist an distalen Extremitätenabschnitten die Tiefensensibilität herabgesetzt, vor allem der Lagesinn. Daneben finden sich auch Empfindungsstörungen für alle anderen Qualitäten.

Regelmäßig bestehen die Symptome der Kleinhirn-Schädigung (in 50 der 51 Fälle); die Koordinationsstörungen treten als eine Asynergie bei gemeinsamen Bewegungsabläufen der Gliedmaßen auf und als Tendenz, nach einer Seite auszuweichen. Ein grobschlägiger Nystagmus besteht in 50% der Fälle; die Sprache ist bei 60% der Patienten dysarthrisch. Bei 35 Patienten sind die Muskeldehnungsreflexe erloschen oder nur schwach auslösbar in Folge der Hinterstrang-Degeneration; bei 21 Patienten ist der Tonus der Muskulatur herabgesetzt. In den anderen Fällen überwiegen meist die durch die Pyramidenbahnläsion bedingten Zeichen der Spastik;

die Tonus-Steigerung ist dabei selten sehr ausgeprägt, pathologische Reflexe (BABINSKI-Reflex u.a.) sind oft nur schwach oder vereinzelt auslösbar.

Ungefähr 50% der untersuchten Patienten zeigen Zeichen der Dysraphie. Überwiegend bestehen Skoliosen mit Thorax-Deformierungen; oft finden sich Bogenschlußanomalien der Sacral-Wirbel, Rippen-Fehlbildungen und angeborene Deformierungen des Fußskeletts. Bei mehreren Patienten läßt sich eine anlagebedingte Schwäche der Bindegewebe erkennen. In 5 Fällen liegt eine angeborene Minderbegabung vor.

Eine - für die FRIEDREICH'sche Erkrankung charakteristische - Schädigung des Herzmuskels ließ sich zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 10% der Patienten feststellen. Im EKG zeigen sich vor allem Rhythmusstörungen und Störungen der Erregungs-Rückbildung ("coronare T's").

Als Zeichen einer Störung innersekretorischer Drüsen besteht bei 5 Patienten eine Struma, wobei teilweise eine Hyperthyreose nachgewiesen wurde; bei 2 Patienten findet sich ein Hypogonadismus. Bei 8 Patienten besteht eine Schädigung der äußeren Augenmuskeln; betroffen davon sind die Nn. Abducens und Oculomotorius. Eine Verminderung des Sehvermögens als Folge einer Opticus-Atrophie hat nicht stattgefunden. Bei 6 Patienten trat im Verlauf der Krankheit eine zunehmende Innenohrschwerhörigkeit auf. 3 Patienten geben Schwindelerscheinungen an.

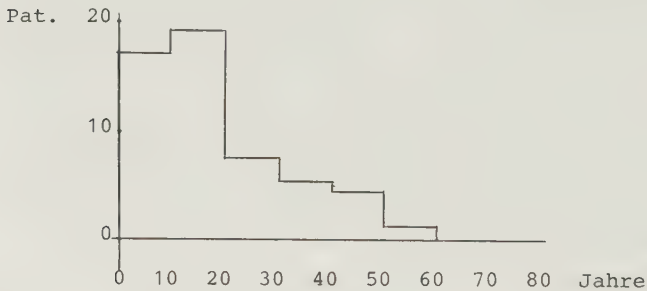
In 7 Fällen findet sich ein Muskelschwund an Beinen bzw. Armen, der auf eine Kombination der spino-cerebellaren Ataxie mit einer Progressiven spinalen oder einer Neuralen Muskelatrophie hinweist.

Mehr oder weniger stark ausgeprägte psychische Veränderungen lassen sich in 27% der Fälle (14 Patienten) feststellen, meist im Sinne eines intellektuellen Abbaus mit Gedächtnis- und Konzentrationsschwäche. Die Patienten sind verlangsamt und stimmungslabil.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Männer wurden von der FRIEDREICH'schen Ataxie etwas häufiger betroffen als Frauen.

In 43% der untersuchten Fälle trat der degenerative Prozeß familiär gehäuft auf. Neben den Symptomen der Hinterstrang-Schädigung bestehen immer auch Zeichen der Kleinhirn-Degeneration und zu 60% spastische Symptome (meist in geringerer Ausprägung). Dysraphie-Symptome finden sich bei mehr als der Hälfte der Patienten, eine Mitbeteiligung des Herzmuskels bei 10%. Störungen des Hormonhaushalts liegen in 1/7 der Fälle vor, Lähmungen der Nn. Abducens, Oculomotorius und Acusticus in 27%. Ebensfalls bei 27% der Patienten bestehen psychische Veränderungen.

Altersverteilung:



Spinale hereditäre Friedreich'sche Ataxie

Pat.	Manif.- alter	Ver- lauf	cereb. Ataxie	Nystag- mus	Sprach- störg.	spinale Ataxie	Sens.- störg.	Spastik
R.J.ó		52	x	x	x			x
B.B.ó		37	x	x	x	x		x
H.M.ó		27	x	x		x	x	
S.F.♀		17	x		x	x		x
K.J.♀		15	x	x	x	x		x
M.S.♀		23	x	x	x	x		x
W.E.♀		49	x	x		x	x	
F.A.ó		21	x					x
H.M.♀	4	14	x	x	x	x	x	
W.E.ó	5	11	x	x		x	x	
S.M.♀	7	7	x		x	x		
H.A.♀	8	20	x			x	x	x
H.R.♂	8	27	x			x	x	
E.S.ó	8	8	x	x	x		x	x
C.H.ó	9	13	x			x	x	
S.T.♀	9	35		x		x		
W.K.♂	10	10	x		x	x	x	
W.E.ó	10	13	x	x	x	x	x	x
E.J.ó	10	9			x	x		x
L.W.ó	10	13	x	x			x	
H.L.ó	12	4	x			x	x	x
F.L.ó	13	7	x				x	x
P.M.♀	13	9	x	x	x	x	x	x
G.A.ó	13	11	x	x		x	x	
S.J.ó	15	3	x		x	x		
S.B.ó	15	31	x	x	x	x	x	x
L.L.ó	15	13	x		x	x	x	
S.F.ó	15	7	x	x	x	x	x	x
H.E.ó	16	3				x		
K.E.♀	16	5	x		x	x	x	
N.H.♀	17	3	x	x	x	x		x
B.A.♀	18	2	x	x	x	x		

Pat.	Manif.- alter	Ver- lauf	cereb. Ataxie	Nystag- mus	Sprach- störg.	spinale Ataxie	Sens.- störg.	Spastik
L.A.♀	18	9	x		x	x	x	
H.A.♂	18	4	x		x	x	x	x
W.E.♀	20	3	x	x	x			x
P.G.♂	20	5	x	x	x	x	x	x
M.A.♂	21	4	x			x	x	x
R.P.♂	22	29				x	x	
N.P.♂	22	15	x		x	x		
B.M.♀	25	18	x	x	x	x	x	x
I.K.♂	27	7	x	x		x	x	x
L.A.♂	30	10	x				x	x
R.B.♀	31	10			x	x		
W.M.♂	36	1	x		x	x		
W.B.♀	39	2	x		x	x	x	
H.M.♂	39	15	x	x			x	x
O.M.♂	41	4	x		x	x		x
R.P.♂	44	8	x		x	x	x	x
S.M.♀	46	1	x	x		x		x
H.B.♀	47	2	x	x	x	x	x	x
S.P.♀	50	5	x			x	x	

Verlauf = Dauer der Erkrankung bis zur Stellung der Diagnose
 cereb. Ataxie = cerebellare Ataxie

Cerebellare Ataxie

Hier steht die Atrophie der Kleinhirn-Rinde im Vordergrund. Mikroskopisch zeigt sich eine Lichtung der Ganglienzellschicht (PURKINJE-Zellen) und der Körnerschicht mit degenerativen Veränderungen der cerebellofugalen Bahnen. Makroskopisch finden sich deutliche Schrumpfungsvorgänge und eine ausgeprägte reaktive Glia-Wucherung. Neben der cerebellaren Ataxie, die sich vor allem als Asynergie bei komplexen Bewegungsabläufen und in Abweich-Tendenzen äußert, besteht im typischen Fall ein grobschlägiger Nystagmus und eine skandierende Sprache.

In den Jahren 1944-1973 wurden 32 Patienten mit Cerebellarer Ataxie (NONNE, Pierre MARIE) untersucht. Wir können 27 dieser Fälle beschreiben und vergleichen.

Diffuse Kleinhirn-Schädigungen anderer Genese ließen sich nicht in allen Fällen durch Anamnese, Erscheinungsbild oder Untersuchungsbefunde sicher ausschließen (z.B. nach Intoxikation oder Kontusion).

Eine wahrscheinlich hereditäre Form der Krankheit findet sich nur in 2 Fällen, in denen ein Elternteil des Patienten von dem Leiden betroffen ist.

Frauen erkrankten doppelt so häufig wie Männer (19⁰, 86 Patienten).

Das Erkrankungsalter liegt zwischen 17 und 64 Jahren, im Durchschnitt bei 40 Jahren; eine deutliche Bevorzugung eines bestimmten Manifestationsalters läßt sich nicht erkennen. Die Diagnose wurde durchschnittlich nach 4,5 Jahren gestellt, oft bereits nach kurzem Verlauf; in 4 Fällen lag der Beginn der Symptomatik 10 oder mehr Jahre zurück.

Als erstes Symptom traten bei allen Patienten Gangunsicherheit und Gleichgewichtsstörungen auf. Neben den cerebellaren Koordinationsstörungen finden sich ein Nystagmus in 60% der Fälle und eine skandierende Sprache bei 23 Patienten als Zeichen der Kleinhirn-Degeneration.

Tonus und Eigenreflexe der Extremitätenmuskulatur sind

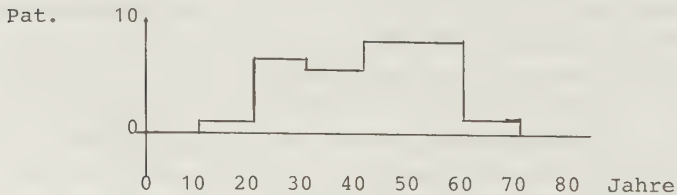
bei 9 Patienten gesteigert im Sinne einer Spastik; in 11 Fällen ist der Tonus vermindert und die Reflexe sind nur schwach auslösbar.

Anlagebedingte Anomalien finden sich nicht. Bei 3 Patienten besteht eine Hyperthyreose. Im Verlauf der Krankheit trat in 2 Fällen eine zunehmende Innenohrschwerhörigkeit auf, ebenfalls in 2 Fällen eine Parese der äußeren Augenmuskeln. 4 Patienten geben häufig auftretende Schwindelerscheinungen an.

Bei 19 Patienten zeigen sich psychische Veränderungen; mehrere sind euphorisch mit Neigung zur Dissimulation, einige wirken verlangsamt und abgebaut.

Zusammenfassung: Bei den untersuchten Patienten läßt sich die deutlich häufigere Manifestation der Erkrankung bei Frauen hervorheben. Zeichen der Spastik finden sich in 1/3 der Fälle, Schädigungen der Nn. Abducens und Oculomotorius bzw. Acusticus in 15%. Ebenfalls in 15% der Fälle treten Schwindelerscheinungen auf. Seelische Veränderungen bestehen bei 70% der Patienten.

Altersverteilung:



Cerebellare Ataxie

Pat.	Manif.- alter	Verlauf	Nystag- mus	Sprachs- störg.	Extr. Tonus	Refl.	Spastik
H.H.ó	17	0,5	x	x		↑	x
O.A.♀	20	2	x			↓	
M.K.♀	22	10		x	↓	↓	
S.F.♀	22	16		x	↓	↓	
Z.F.♀	22	4		x	↓	↓	
K.M.♀	23	15	x	x		↓	
D.L.♀	25	6		x		↓	
G.A.♀	31	3		x		↑	x
U.N.♀	33	4			↓	↓	
W.K.♀	34	6		x		↓	
D.A.♀	34	4	x	x	↓	↓	
Z.M.♀	37	6		x	↑	↑	x
R.J.♀	40	1	x	x	↓	↓	
R.O.ó	40	0,25	x	x	↑	↑	x
P.E.ó	44	12	x	x			
L.J.♀	45	0,5	x	x			
J.M.♀	46	7		x			
K.O.ó	47	3	x	x			
G.E.♀	49	10	x	x		↑	x
G.H.ó	53	0,5	x	x			
M.E.♀	53	1	x	x		↑	x
H.M.ó	53	0,25	x				
H.F.♀	55	1	x	x			
B.M.♀	55	1	x			↑	x
Z.A.♀	55	4		x			x
J.O.ó	55	1	x	x			x
F.J.ó	64	4		x		↓	

Verlauf = Dauer der Erkrankung bis zur Diagnosestellung

Olivo-ponto-cerebellare Ataxie

Pathologisch-anatomisch finden sich degenerative Vorgänge im Marklager des Kleinhirns, in der unteren Olive, in den Kernen des Brückenfußes, in den Brückenarmen und im Bereich des extrapyramidal-motorischen Systems (vor allem in der Substantia nigra). Daneben sind oft die spinocerebellaren Bahnen der Seitenstränge und die Pyramidenbahnen in Mitleidenschaft gezogen. Das klinische Bild ist neben der cerebellaren Ataxie durch das Auftreten extrapyramidal-motorischer Störungen charakterisiert, die bis zum Vollbild des M. PARKINSON reichen können.

6 Patienten mit Olivo-ponto-cerebellarer Ataxie wurden in den Jahren 1944-1973 untersucht. In 2 Fällen kommen ähnliche Symptome bei Verwandten der Patienten vor.

Die Erkrankung trat bei jungen wie bei älteren Patienten auf - zunächst immer als ataktische Gehstörung. Die extrapyramidalen Symptome sind Tremor, Amimie, vermehrter Speichelfluß bis zum Vollbild des M. PARKINSON.

Neben der Ataxie läßt sich bei 3 der 6 Patienten ein grobschlägiger Nystagmus feststellen; 5 Patienten zeigen Artikulationsstörungen. Muskeltonus und Sehnenreflexe sind bei 3 der 6 Patienten gesteigert, in 1 Fall abgeschwächt.

Augenmuskelstörungen bestehen bei 3 Patienten, Sensibilitätsstörungen in 1 Fall.

In der Hälfte der Fälle werden psychische Veränderungen deutlich (Spontaneitätsverlust und Verlangsamung bzw. Euphorie).

Pat.	Manif.- alter	Ver- lauf	Nystag- mus	Sprach- störg.	Extr. Tonus	Reflexe
S.R.ó	21	1		x		
R.M.♀	30	2	x	x		↑
P.G.ó	30	14			↓	↓
G.F.ó	33	0,5	x	x		↑
H.C.♀	59	3	x	x	↑	↑
B.R.ó	62	8		x		

Morbus PARKINSON

Pathologisch-anatomisch liegen degenerative Veränderungen im Bereich des extrapyramidal-motorischen Systems vor, wobei die Substantia nigra regelmäßig, die anderen melaninhaltigen Kerne des Hirnstammes nicht immer betroffen sind; die Ganglienzellen sind atrophisch, die Neuroglia ist vermehrt. Im Zytoplasma der betroffenen Ganglienzellen finden sich die hyalinen LEWY-Körper. Das klinische Bild ist geprägt durch das sogenannte hypokinetisch-hypertonische Syndrom, d.h. durch Bewegungsarmut, Zunahme des Muskeltonus und Ruhesittern.

In den Jahren 1944-1973 wurden mehr als 550 Patienten mit einem PARKINSON-Syndrom untersucht. In nur 25 Fällen (4,5%) liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine erbliche Form der PARKINSON'schen Krankheit vor; bei diesen Patienten sollen Symptomatik und Verlauf der Erkrankung verglichen werden.

Eine vasculäre Genese der Symptomatik wurde durch die Carotis-Angiographie ausgeschlossen, bei der sich das intracranielle Gefäßsystem unauffällig darstellte. Ebenso besteht kein Anhalt für das Vorliegen eines raumfordernden Prozesses. Das Elektroencephalogramm zeigt keine Abweichung von der Norm; Röntgenaufnahmen lassen keine Veränderungen des knöchernen Schädels erkennen. Das bei einigen Patienten durchgeführte Pneumencephalogramm zeigt eine zum Teil geringe Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume. Die Liquorwerte liegen im Bereich der Norm, die Lues-Reaktionen sind negativ. Serum- und Urin-Cu-Werte sind nicht pathologisch verändert. Eine durchgemachte Encephalitis bzw. ein Trauma oder eine Intoxikation ließen sich nicht in allen Fällen anamnestisch sicher ausschließen.

Bei 12 der 25 Patienten leidet ein weiteres Familienmitglied an der gleichen Krankheit, in 13 Fällen sind 2 oder mehr Verwandte betroffen.

Sowohl im gesamten Krankengut, als auch unter den Pa-

tienten mit familiär gehäuftem Auftreten der Symptomatik wurden in 60% der Fälle Männer, in 40% der Fälle Frauen betroffen.

Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 48 Jahre; 80% der Patienten erkrankten zwischen dem 45. und dem 65. Lebensjahr. 2 Patienten waren bei Beginn der Krankheit jünger als 20 Jahre, bei weiteren 2 hat bereits in der Kindheit ein leichter Tremor bestanden. Die Diagnose wurde bei 16 der 25 Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre nach dem Beginn des Leidens gestellt, durchschnittlich nach 8,3 Jahren - in der Regel umso eher, je später die Erkrankung sich manifestiert hatte.

Als erstes Symptom trat bei den meisten Patienten ein Tremor auf, bei einigen gleichzeitig eine Erhöhung des Muskeltonus. In 18 Fällen manifestierte der Prozeß sich zunächst ausschließlich an der oberen, in nur 2 Fällen primär an der unteren Extremität.

Der für die Paralysis agitans charakteristische Ruhetremor findet sich bei 23 Patienten (92%), oft neben Extremitäten und Rumpf auch an Zunge und Augenlidern. Bei 4 Patienten wird ein Pillendreher-Tremor beschrieben.

Bei 80% der Patienten ist der Tonus der Extremitäten- und Halsmuskulatur erhöht (Rigor); in 11 dieser Fälle tritt das Zahnradphänomen auf.

Eine allgemeine Bewegungsarmut ist bei 13 Patienten, ein vermindertes Mienenspiel bzw. eine völlige mimische Starre bei 15 Patienten zu verzeichnen. 75% der Patienten haben den typischen kleinschrittigen Gang mit Beugung des Oberkörpers, mangelnder Mitbewegung der Arme und, in 6 Fällen, Pro- und Retropulsion.

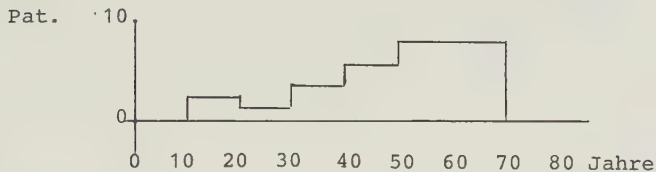
Bei 1/3 der Kranken ist die Sprache langsam und undeutlich, die Stimme leise und monoton.

In 45% der Fälle (11 Patienten) treten vegetative Symptome auf: bei 5 Patienten vermehrter Speichelfluß, in 4 Fällen gesteigerte Schweißsekretion und bei 6 Patienten vermehrte Talgabsonderung der Gesichtshaut (Salbengesicht).

Psychische Veränderungen lassen sich bei 60% der Patienten erkennen. 10 der Kranken sind in Auffassung und Reaktion deutlich verlangsamt und schwerfällig, 5 Patienten wirken vor allem stimmungs- und affekt-labil, 2 fast euphorisch.

Zusammenfassend läßt sich über das Auftreten der die Paralysis agitans kennzeichnenden Symptome bei den untersuchten Patienten sagen: Der Tremor findet sich in 92% der Fälle, der Rigor in 80%, die Akinese ebenfalls in 80%. Männer wurden von der Krankheit häufiger betroffen als Frauen. 75% der Patienten erkrankten nach dem 40. Lebensjahr. Die Sprache ist bei 32% der Patienten verändert; vegetative Störungen bestehen in 45% der Fälle, psychische Veränderungen in 60%.

Altersverteilung:



M. Parkinson

Pat.	Manif.- alter	Ver- lauf	Tre- mor	Rigor	Akinese (Extr.)	mim. Star- re	Sprach- störg.	Sali- va- tion	Hyper- hidrose	Talgdr. Hypers
E.K.♀	12	54	x	x						
S.R.ó	17	9	x			x		x	x	
S.J.ó	26	35	x	x						x
K.M.ó	31	4	x	x						
S.E.♀	36	3	x	x	x	x	x			x
G.F.ó	38	15	x	x	x	x	x	x	x	
R.A.ó	40	20	x							
B.A.♀	43	7	x	x	x				x	x
B.J.ó	45	7	x			x				
S.L.ó	48	5	x	x						
B.A.ó	49	1	x	x	x					
B.J.ó	50	1,5	x	x	x	x				
W.O.ó	51	10	x			x				
K.R.ó	52	2	x	x		x	x			x
G.E.♀	52	6		x	x	x		x		
W.A.♀	56	5	x	x	x					x
B.M.ó	58	0,5	x	x		x	x	x		
A.J.♀	58	1,5	x	x		x	x			x
S.J.ó	60	2	x	x		x	x			
S.M.♀	60	4	x		x					
S.E.ó	61	5	x	x	x	x	x			
O.J.ó	62	2	x	x	x					
S.L.♀	64	2	x	x	x	x	x			
Z.M.♀	64	5		x	x	x				
S.R.♀	65	3	x	x	x	x		x	x	

Talgdr.-Hypers. = vermehrte Talgsekretion (Salbengesicht)

Chorea HUNTINGTON

Der atrophisierende Prozeß spielt sich an den Ganglienzellen vor allem in Bereich des Corpus striatum ab. Neben dem hyperkinetisch-hypotonischen Syndrom findet sich ein fortschreitender Verlust der Persönlichkeit und der intellektuellen Fähigkeiten bis zur völligen Demenz.

In den Jahren 1944-1973 wurden ca. 100 Patienten mit Chorea HUNTINGTON untersucht; Krankheitsbild und Verlauf können wir bei 85 dieser Patienten vergleichen.

Die Diagnose wurde gesichert durch den Nachweis der Hirnatrophie im Pneumencephalogramm, das bei 20% der Patienten die typische Abflachung der Stammganglientaille infolge der Atrophie des Nucleus caudatus zeigt. Das gehäufte Auftreten der Krankheit in der Familie der Patienten bestätigt ebenfalls die Diagnose. Bei einem Teil der Kranken liegen testpsychologische Intelligenz-Befunde vor. Im Elektroencephalogramm finden sich keine auffälligen Veränderungen. Die Liquoruntersuchung ergibt durchweg physiologische Werte, die Lues-Reaktionen sind negativ. Für einen gefäßabhängigen oder raumbeschränkenden Prozeß ließ sich kein Anhalt finden. Die Cu-Werte in Serum und Urin liegen im Bereich der Norm, was eine hepato-lenticuläre Degeneration als Ursache der Symptomatik, wie sie in wenigen Fällen differentialdiagnostisch in Frage kam, ausschließt.

Bei 56 Patienten ist eine familiäre Belastung durch die HUNTINGTON'sche Chorea erwiesen; in mehreren anderen Fällen, soweit eine Familienanamnese erhoben werden konnte, läßt sich das Vorliegen der gleichen Krankheit in der Verwandtschaft vermuten.

Männer und Frauen erkrankten gleich häufig (45♂, 40♀ Pat.).

Das Alter, in dem die ersten Symptome auftraten, liegt zwischen 14 und 70 Jahren. 60% der Patienten (51 Fälle) erkrankten zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, 2 der 85 Patienten bereits vor dem 20., 4 nach dem 61. Lebensjahr. Die

Zeit bis zur Diagnosestellung betrug bis zu 20 Jahren. In 40% der Fälle wurde die Krankheit in den ersten 3 Jahren nach ihrem Beginn erkannt, meist nach 2-3-jähriger Dauer. Je höher das Manifestationsalter der Erkrankung lag, desto rascher wurde sie - im Durchschnitt - diagnostiziert.

Bei 95% der Patienten (80 Fälle) sind neben der choreatischen Hyperkinese erhebliche psychische Veränderungen festzustellen. In 15 Fällen traten diese bereits längere Zeit vor dem Beginn der Bewegungsunruhe auf; bei 43 Patienten (50%) manifestierte sich jedoch primär die Hyperkinese. In den übrigen Fällen traten körperliche und psychische Veränderungen etwa gleichzeitig in Erscheinung.

Die ausfahrenden unwillkürlichen Bewegungen betreffen den ganzen Körper, meist auch die Zungenmuskulatur oder das Zwerchfell. Bei fast 30% der Patienten besteht eine Verminderung, bei mehreren eine Erhöhung des Muskeltonus, bei 16,5% eine Steigerung der Sehnenreflexe; nur bei wenigen findet sich ein Spasmus mobilis. Der GORDON'sche Kniesehenreflex läßt sich bei 9 Patienten auslösen.

Der Intelligenzabbau ist deutlich ausgeprägter als die Veränderung der Persönlichkeit; Merkfähigkeit, Abstraktionsvermögen und Rechengewandtheit sind frühzeitig vermindert. Bei 27 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung ausschließlich Störungen der formalen Intelligenz festzustellen; bei 7 Patienten stand die Veränderung der Persönlichkeit im Vordergrund. Bei der Mehrheit der Kranken finden sich sowohl Störungen des Affekts wie der Intelligenz, mehrfach bis zu völliger Demenz. Auffallend viele Patienten (36%) wurden im Verlauf der Krankheit leicht erregbar oder jähzornig. 5 Patienten geben Schwindelgefühle an, die seit Beginn der Erkrankung bestehen. Bei 20 Patienten sind im Verlauf der Krankheit ausgeprägte Schlafstörungen aufgetreten.

In 5 Fällen erfuhren wir vom Tod des Patienten. Er trat 3-12 Jahre nach dem Beginn der Symptomatik ein.

Die Ergebnisse lassen sich zusammenfassen: Die Chorea

HUNTINGTON wurde bei beiden Geschlechtern gleich häufig diagnostiziert. In 66% der Fälle ist die erbliche Genese der Krankheit gesichert. Bei 82% der Patienten traten die choreatischen Bewegungen von Anfang an auf; bei 18% manifestierte der psychische Abbau sich vor der Hyperkinese. Meist läßt sich eine Störung der formalen Intelligenz früher feststellen als eine Veränderung der Persönlichkeit.

Chorea HUNTINGTON

Pat.	Manif.- alter	Ver- lauf	erstes Hyper- kinese	Symptom Wesens- änderg.	psych. Intelli- genz	Veränderg. Persön- lichk.	Erbf.
S.P.♀	14	16		x	x	x	x
L.P.♂	19	10	x		x	x	x
S.A.♂	23	16	x				x
K.F.♂	24	3			x	x	x
A.M.♀	25	9	x		x	x	
W.E.♀	27	10			x		
H.K.♂	27	1	x		x	x	x
L.E.♂	27	15	x		x	x	x
W.J.♂	27	7			x	x	
K.L.♂	28	9			x	x	x
B.J.♂	28	7	x				x
Y.P.♂	29	7	x		x		x
H.K.♂	30	2	x		x		x
S.M.♀	31	2	x		x	x	x
H.E.♂	31	6	x			x	
S.P.♀	31	9	x		x		x
A.L.♀	32	8			x	x	x
S.J.♂	32	7	x		x	x	
D.L.♂	34	10			x		x
F.E.♂	35	20		x	x		x
B.J.♂	35	7		x	x		x
W.B.♀	35	3	x		x	x	
F.A.♂	35	7	x		x	x	
L.F.♂	38	1	x		x		
W.F.♀	38	7			x	x	x
B.K.♀	38	3	x				x
P.A.♂	39	1			x		
L.E.♂	39	11	x			x	
H.H.♂	39	2			x		x
S.F.♀	39	3			x	x	x
M.A.♀	40	10	x		x	x	x
H.L.♀	40	15		x	x	x	x

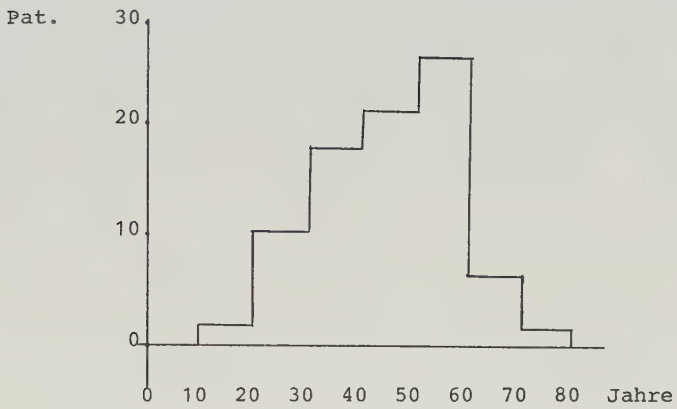
Pat.	Manif.- alter	Ver- lauf	erstes Hyper- kinese	Symptom Wesens- änderg.	psych.Veränderg. Intelli- genz	Persön- lichk.	Erbli.
G.A.♀	40	11	x		x		x
G.A.♀	41	0,5	x		x		
S.A.ó	41	2			x	x	
R.K.ó	41	1	x		x	x	x
L.E.♀	41	5	x		x		x
M.M.♀	42	8	x		x		x
F.M.♀	43	6	x		x		x
H.K.♀	43	7	x		x	x	x
L.M.♀	43	13	x		x	x	
S.M.♀	44	9			x	x	x
W.G.♀	44	2	x		x		x
M.E.ó	45	7		x	x	x	x
D.H.ó	47	3	x		x		x
S.J.ó	47	12		x	x	x	x
K.E.♀	47	2	x			x	x
S.L.♀	48	3		x		x	
B.W.ó	48	3	x		x		
M.L.ó	48	4			x		
H.F.♀	49	7			x	x	
R.E.♀	50	2	x		x	x	x
S.A.ó	50	3			x	x	x
R.K.♀	51	8	x				
R.R.ó	51	7			x	x	
B.A.♀	51	5		x	x	x	
B.E.♀	52	15		x		x	x
F.F.ó	52	10	x		x	x	
F.E.ó	52	5	x		x	x	x
B.J.ó	53	3	x		x		x
K.A.♀	53	2		x	x	x	x
S.M.♀	53	7	x		x	x	x
L.V.♀	54	3		x	x	x	x
E.J.ó	55	3		x	x	x	x
F.A.ó	55	2	x		x	x	x
K.M.ó	55	2			x		x

Pat.	Manif.- alter	Ver- lauf	erstes Hyper- kinese	Symptom Wesens- änderg.	psych.Veränderg. Intelli- genz	Persön- lichk.	Erb1.
T.K.ó	55	2			x	x	
R.G.ó	56	5			x		x
T.A.♀	56	3	x				
R.G.ó	56	4		x	x		x
K.F.ó	56	4			x	x	
S.P.ó	57	8	x			x	
A.F.ó	58	4				x	x
Z.H.ó	58	0,5	x		x		
L.H.ó	59	7	x		x	x	x
E.M.♀	59	10			x	x	x
G.R.♀	59	8			x	x	x
E.H.ó	60	12			x	x	
R.R.ó	60	2		x	x		
V.L.♀	60	16	x		x		
B.M.♀	60	3			x	x	x
W.W.♀	61	2		x	x		x
N.M.♀	65	3	x		x	x	x
W.W.♀	66	2			x	x	x
R.M.♀	70	3			x	x	x

Verlauf = Dauer der Erkrankung bis zur Stellung der Diagnose

Erb1. = sicher erbliches Auftreten der Krankheit (Huntington-Familien)

Altersverteilung:

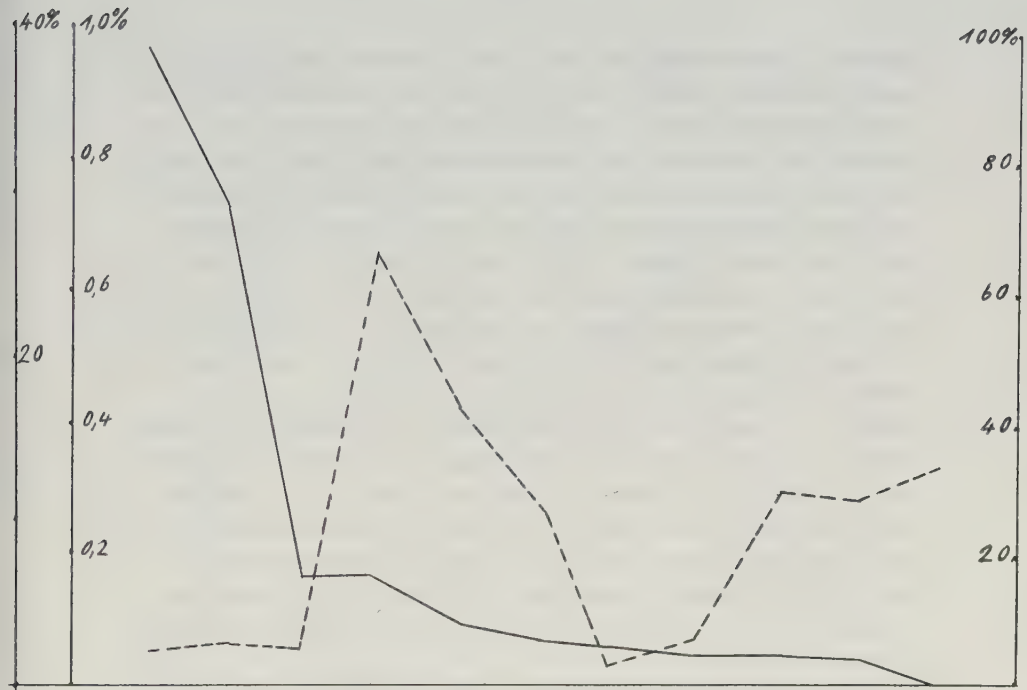


Diskussion

Die Gesamtzahl der in den 30 Jahren zwischen 1944 und 1973 an der Nervenklinik bzw. an der Neurologischen Klinik der Universität München aufgenommenen Patienten betrug 111275; dabei lagen in durchschnittlich 50% der Fälle neurologische Erkrankungen vor. Die genannten Krankheiten aus dem Formenkreis der Systematrophien fanden sich in ca. 1376 Fällen, d.h. bei 2,42% aller neurologischen Patienten.

Darstellung I zeigt die Häufigkeit der einzelnen hereditären degenerativen Krankheiten bezogen auf die Gesamtmenge der beobachteten Systematrophien und auf die Gesamtzahl der neurologischen Patienten. Am weitaus häufigsten finden sich der M. PARKINSON und die Myatrophische Lateralsklerose mit 39,9 bzw. 29,0% der Systematrophien, während der Anteil der anderen Erkrankungen zwischen 0,4 und 7,2% liegt.

Daneben ist (prozentual) die Anzahl der Fälle dargestellt, in denen eine erbliche Form der jeweiligen Krankheit angenommen werden kann. Bei den von uns beobachteten Patienten mit Spinaler hereditärer FRIEDREICH'scher Ataxie liegt eine wohl erbliche Form in 43% der Fälle vor. Die Erbverhältnisse dieser meist rezessiv vererbten Krankheit, die BING "das eigentliche Paradigma primär familiärer Systemdegeneration" nennt, wurden weitgehend geklärt durch Untersuchungen von HANNART, FRANCHESCHETTI und KLEIN, SJÖGREN, SCHUTT, SORTESCHI und GARGAGNIE u.a. . Wie zu erwarten, findet sich die stärkste familiäre Häufung bei der Ch. HUNTINGTON (66%), zumal sich Nachforschungen über die betroffenen Familien leicht anstellen lassen. Bei der PICK'schen Krankheit, die als meist sporadisch auftretend beschrieben wird, läßt sich in 30% der von uns beobachteten Fälle eine wohl erbliche Genese der Erkrankung annehmen, wobei das Alter der Patienten, in dem das Leiden sich manifestierte, innerhalb der einzelnen Familien annähernd gleich ist. Bei der Neuralen Muskelatrophie findet sich bei 27% der Patienten ein familiäres Auftreten. Untersuchungen von DYCK und Mitarbeitern bzw. CACCIA, NEGRI u.a. zeigten bei klinisch



PARK. MAL PSM Ch.H M.FR. NMA PBP Cer.A. PICK SSP Opc.A.

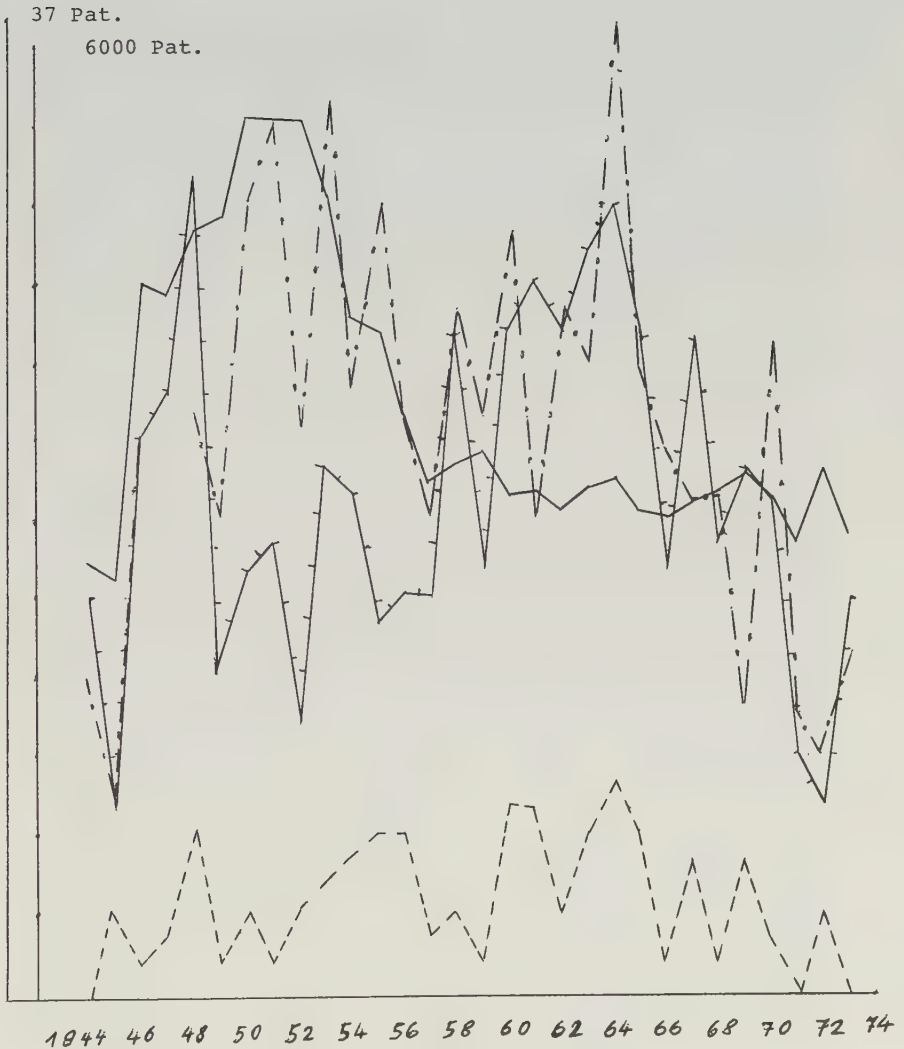
Darstellung I: Anteil der Krankheiten an der Gesamtzahl der neurologischen Erkrankungen (bis 1,0%) —————
 Anteil der Krankheiten an der Gesamtzahl der Systematrophien (bis 40%) —————
 Anteil der wahrscheinlich erblichen Fälle der einzelnen Krankheiten (alle Patienten = 100%) - - - - -

Abkürzungen:

PSM = Progressive spinale Muskelatrophie	SSP= Spastische Spinalparalyse
PBP = Progressive Bulbärparalyse	MAL= Myatrophische Lateral-sklerose
M.FR.= FRIEDREICH'sche Ataxie	NMA= Neurale Muskelatrophie
Cer.A. = Cerebellare Ataxie	Ch.H.= Chorea HUNTINGTON
Opc.A. = Olivo-ponto-cerebellare Ataxie	

gesunden Angehörigen von Familien, in denen die Neurale Muskelatrophie gehäuft auftrat, eine Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit, die als forme fruste oder als Frühsymptom der Krankheit aufgefaßt werden kann. Das familiäre Auftreten der Spastischen Spinalparalyse wurde von STRÜMPPELL in den Vordergrund gestellt, wobei BREMER einen dominant und einen rezessiv erblichen Typ unterscheidet; bei den nucleären Atrophien (Progressive spinale Muskelatrophie, Progressive Bulbärparalyse) werden hereditäre Formen seltener beschrieben. Ebenso werden als Ursache der Myatrophischen Lateralsklerose vor allem sporadische bzw. exogene Faktoren in Betracht gezogen; OPPENHEIM, MARBURG und ALAJOUANINE haben einen Zusammenhang dieser Systematrophien mit der chronischen Poliomyelitis erwogen (s.u.). Die Zahl der von uns beobachteten erblichen Fälle bei den Systemdegenerationen, die sich am I. oder II. motorischen Neuron abspielen, entspricht diesen Beschreibungen (Spastische Spinalparalyse 29%, nucleäre Atrophien 4,5%, Myatrophische Lateralsklerose 6,1%).

Zu den Überlegungen über eine Zunahme der Systematrophien im Verlauf der letzten Jahrzehnte vergleichen wir die Zahl der Gesamtklinikaufnahmen in den Jahren 1944-1973 mit der Anzahl der von einer der Systematrophien betroffenen Patienten, die in dem entsprechenden Zeitraum zur Beobachtung kamen (Darstellung II). Der besseren Übersichtlichkeit wegen wurden Krankheiten, bei denen der degenerative Prozeß sich im selben Bereich des Nervensystems manifestiert, zusammengefaßt, obwohl sich zwischen den einzelnen Erkrankungen eines Systems wenig Parallelen finden (DWORZAK). Wir konnten feststellen, daß eine absolute Zunahme der Systematrophien nicht stattgefunden hat, abgesehen von einer deutlichen Häufung im Jahre 1964. Allerdings findet sich eine relative Erhöhung, da die Gesamtklinikaufnahmen seit 1955 stark abgesunken sind. So stieg der Anteil der Erkrankung des extrapyramidal-motorischen Systems zwischen 1951 und 1964 von 0,59 auf 1,1% an, der Erkrankungen mit Befall des



Darst. II: — Gesamt-Klinikaufnahmen/Jahr (bis 6000 Pat.)
 —•— Anzahl der Pat. mit SSP, PBP, PSM, MAL/Jahr (bis 37 Pat.)
 —•— Anzahl der Pat. mit M. PARKINSON, Chorea HUNTINGTON/Jahr
 - - - Anzahl der Pat. mit Spinaler Ataxie, Cereb.A., O.-p.-c.A./Jahr

I. bzw. II. motorischen Neurons von 0,3 auf 0,93% und der Anteil der Ataxien von 0,02 auf 0,24%. Aus der Tatsache, daß diese Krankheiten in den letzten Jahren vermehrt zur Beobachtung kamen, läßt sich jedoch nicht sicher auf eine wirkliche Zunahme schließen. So kann die Verminderung der Gesamtklinikaufnahmen durch die Abnahme bestimmter Krankheiten bedingt sein, für die heute bessere Therapiemöglichkeiten bestehen oder die ambulant behandelt werden.

Das durchschnittliche Alter für die Manifestation der genannten Systematrophien liegt bei dem von uns beobachteten Krankengut vor allem zwischen 40 und 55 Jahren (Darstellung III). Am spätesten trat die Progressive Bulbärparalyse in Erscheinung; auch der Manifestationstyp der Myatrophischen Lateralsklerose und der Progressiven spinalen Muskelatrophie, der durch den frühen Befall der bulbären Kerngebiete gekennzeichnet ist, trat mehrere Jahre später auf, als die anderen Erscheinungsformen dieser Krankheiten: der Typ VULPIAN-BERNHARDT der PSM manifestierte sich mit durchschnittlich 46,7 Jahren, der DUCHENNE-ARAN- und der BODECHTEL-SCHRADER-Typ mit 40,0 Jahren; bei der MAL trat die Form mit von Anfang an bestehender Bulbärparalyse mit durchschnittlich 57,5 Jahren auf, die Formen mit primärem Extremitäten-Befall mit 51,6 Jahren. Wo der degenerative Prozeß das Kleinhirn und die spinocerebellaren Bahnen betrifft, liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter niedriger als bei den Affektionen der anderen funktionellen Systeme. Am frühesten traten die FRIEDREICH'sche Ataxie und die Neurale Muskelatrophie in Erscheinung, wobei die Symptome sich bei mehreren Patienten bereits in der Kindheit manifestiert hatten. Die Spastische Spinalparalyse, die FRIEDREICH'sche Erkrankung und die Neurale Muskelatrophie, die das niedrigste Manifestationsalter haben, gehören zu den Krankheiten, für die eine deutliche familiäre Häufung gefunden wurde, während sich die sporadisch auftretenden Systemdegenerationen meist später manifestieren.

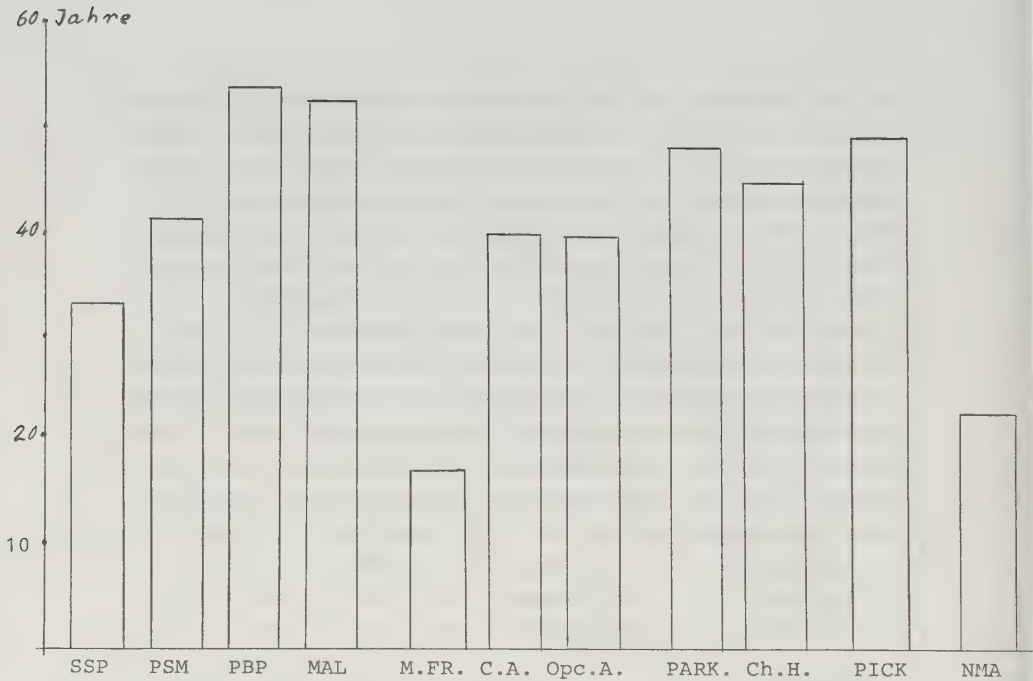
Die von uns beobachtete Altersverteilung für jede ein-

zelne der Erkrankungen (graphische Darstellung s. Hauptteil) weicht teilweise von der durch andere Autoren beschriebenen ab. So geben BREMER und HOFFMANN für die Spastische Spinalparalyse das bevorzugte Erkrankungsalter im 1. bzw. 2. Lebensjahrzehnt an: das an unserer Klinik beobachtete Alter für die Manifestation liegt zwischen 10 und 50 Jahren, vor allem im 5. Lebensjahrzehnt. Bei der Progressiven spinalen Muskelatrophie fanden wir einen Häufigkeitsgipfel im 4. - wie MULDER und FRIEDRICH - und einen zweiten im 6. Dezennium. Für die Progressive Bulbärparalyse beschreibt COLMANT ein vermehrtes Auftreten zwischen 40 und 60 Jahren: wir beobachteten sie daneben häufig zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Für die Myatrophische Lateralsklerose werden unterschiedliche Angaben über das Erkrankungsalter gemacht; unsere Ergebnisse decken sich - in Bezug auf die primär die Extremitäten betreffenden Formen - am ehesten mit denen MULDERs, der je 35% der Erstmanifestationen im 5. bzw. 6. Lebensjahrzehnt beschreibt, wo auch wir die meisten Erkrankungen fanden. Unsere Angaben über das Erkrankungsalter bei Affektionen des spino-cerebellaren Systems decken sich mit denen anderer Autoren. Das Manifestationsalter für die Paralysis agitans und die Chorea HUNTINGTON liegt bei unseren Untersuchungen bevorzugt zwischen dem 50. und 70. bzw. dem 50. und 60. Lebensjahr gegenüber 50 bis 60 bzw. 30 bis 50 Jahren bei anderen Autoren (MUMENTHALER).

Die Geschlechtsverteilung, die wir für die einzelnen Krankheitsbilder fanden, entspricht weitgehend der in der Literatur beschriebenen (COLMANT, HABERLANDT, KURLAND u.a.):

	♂: ♀		♂: ♀
SSP	2 : 1	Spinale Ataxie	4 : 3
PSM, Typ D.-A.	2 : 1	Cereb. Ataxie	1 : 2
Typ V.-B.	5 : 2	O.-p.-c. Ataxie	3 : 2
Typ B.-S.	1 : 1	M. PARKINSON	3 : 2
PBP	2 : 3	Ch. HUNTINGTON	1 : 1
MAL, Bulbärpar.	1 : 1	M. PICK	2 : 3
Obere Extr.	3 : 1	Neur. Muskelatr.	6 : 1
Untere E.	2 : 1		

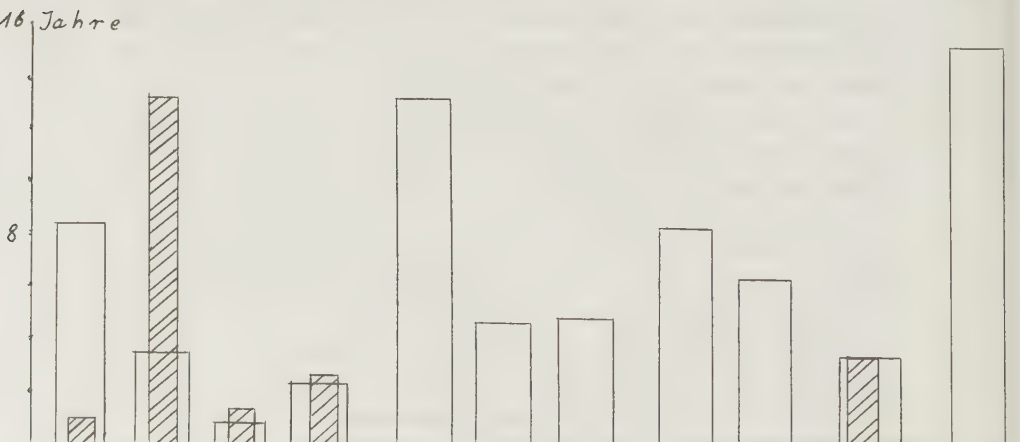
60 Jahre



Darst. III: durchschnittliches Manifestationsalter der Krankheiten

SSP PSM PBP MAL M.FR. C.A. Op.C.A. PARK. Ch.H. PICK NMA

16 Jahre

Darst. IV: durchschnittliche Dauer der Krankheiten
bis zur Diagnosestellung durchschnittliche Überlebenszeit

Hervorzuheben ist der bevorzugte Befall des männlichen Geschlechts durch die neurale Muskelatrophie. Unsere für die Progressive spinale Muskelatrophie bzw. die Progressive Bulbärparalyse errechneten Werte unterscheiden sich von denen FRIEDRICHS (PSM 1 : 1) bzw. COLMANTS (PBP 2 : 1).

Als Anhalt für die Progredienz bzw. die Malignität der einzelnen Krankheiten haben wir die jeweils durchschnittliche Dauer der Erkrankung vom Beginn der Symptomatik bis zur Diagnosestellung verglichen (Darstellung IV). Wie zu erwarten zeigt sich die stärkste Progredienz bei der Progressiven Bulbärparalyse, die im Durchschnitt nach 10 Monaten diagnostiziert wurde; die beste zeitliche Prognose haben die FRIEDREICH'sche Ataxie und die Neurale Muskelatrophie mit einem Verlauf über 13 bzw. 15 Jahre bis zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Analog dazu fand sich mehrfach, daß die Diagnose einer Krankheit umso eher gestellt werden konnte, d.h. die Progredienz umso deutlicher war, je älter die Patienten beim Auftreten der ersten Symptome waren. Der Vergleich der Darstellungen III und IV zeigt, daß der Grad der Progredienz umgekehrt proportional ist zu dem durchschnittlichen Manifestationsalter; d.h. sowohl, daß die prognostisch günstigeren Krankheiten sich im Durchschnitt früher manifestieren, als auch, daß innerhalb der einzelnen Krankheitsbilder die Progredienz bei früherem Auftreten der Symptome geringer ist.

Die gesamte Verlaufsdauer der Krankheit konnten wir nur in den Fällen errechnen, wo uns der Tod eines der Patienten bekannt wurde. Die durchschnittliche Überlebenszeit korreliert meist deutlich mit dem zeitlichen Abstand zwischen Krankheitsbeginn und Diagnosestellung (Darstellung IV). Bei der Spastischen Spinalparalyse beobachteten wir einen Fall, in dem die Erkrankung auffallend schnell verlief und innerhalb eines Jahres zum Tode führte. Die für einige der Krankheiten von uns errechneten Überlebenszeit unterscheidet sich nicht von den Angaben anderer Autoren (ARIEFF und Mitarbei-

ter, COLMANT, SCHAFFER).

Einige seltene, ebenfalls dem Formenkreis der Systematrophien zugehörnde Erkrankungen konnten wir in den Jahren 1944 bis 1973 nicht beobachten: die Dyssynergia cerebellaris myoclonica und die Dystasia areflexia hereditaria. Bei einem Patienten wurde die Diagnose 'Progressive hypertrophische Neuritis' gestellt (G.K. Ó, 1946); über diesen Fall wurde bereits berichtet (BANNWARTH).

Gelegentlich wurde eine Kombination der einzelnen Krankheiten beschrieben, wie ein Zusammentreffen der Chorea HUNTINGTON mit der Spastischen Spinalparalyse oder der Myatrophischen Lateralsklerose (FRANK, VUIA), was sich bei uns nicht beobachten ließ. Für Sonderformen der einzelnen Krankheitsbilder, wie die Scapuloperonaeale Muskelatrophie (KAESER), die einige Autoren der Neuralen Muskelatrophie unterordnen, oder die seltene Verbindung einer Ataxie mit einer Macula-Degeneration (FOSTER, INGRAM) findet sich in den untersuchten Fällen ebenfalls kein Anhalt.

Das Auftreten einer Progressiven spinalen Muskelatrophie nach einer meist längere Zeit zurückliegenden Poliomyelitis haben MARBURG, BODECHTEL, BECKER u.a. mehrfach beschrieben. FRICK berichtete über 5 derartige Fälle, die an der Nervenklinik der Universität München beobachtet wurden (1963).

Ein weiterer Fall findet sich unter den von uns beschriebenen Patienten:

Frau S.J. erkrankte im Alter von 46 Jahren an Poliomyelitis und bietet 4 Jahre später das Bild der Progressiven spinalen Muskelatrophie. Die Krankheit hatte sich zunächst an der unteren Extremität manifestiert, die auch von der Poliomyelitis am stärksten betroffen worden war, um im Verlauf von 2 Jahren die gesamte Rumpf- und Extremitätenmuskulatur in Mitleidenschaft zu ziehen (s. Hauptteil). Auffallend ist, daß die Poliomyelitis spät aufgetreten war und der zeitliche Abstand zum Beginn der spinalen Muskelatrophie nur kurz ist; in den anderen Fällen, über die berichtet wurde, waren die Patienten bereits als Kinder an Poliomyelitis

erkrankt.

Die Myatrophische Lateralsklerose als postpoliomyelitische Krankheit wurde selten beschrieben, jedoch zog BODECHTEL einen Zusammenhang dieser degenerativen Systemerkrankung mit der Poliomyelitis in Erwägung (1948). Wir fanden 2 Fälle, in denen der MAL eine Poliomyelitis vorausgegangen war:

I. Frau S.A. erkrankte mit 2 Jahren an Poliomyelitis und zeigte 34 Jahre später die Symptome der MAL, die sich bis zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits über 16 Jahre progredient entwickelt hatte. (Der Fall wurde 1963 von FRICK beschrieben).

II. Frau B.M. erkrankte mit 16 Jahren an Poliomyelitis, die linksseitig eine Schwäche der Oberschenkelmuskulatur zurückließ. 24 Jahre danach manifestierte sich die MAL, ebenfalls an der unteren Extremität beginnend, die sich bis zum Zeitpunkt der Untersuchung über 5 Jahre erstreckte.

Wie meist die Progressive spinale Muskelatrophie hatte auch die Myatrophische Lateralsklerose sich nach langer Latenz manifestiert und betraf zunächst die durch die Poliomyelitis geschädigte Extremität, um sich im Verlauf mehrerer Jahre auch auf andere Muskelgruppen auszudehnen.

Außerdem lassen sich 2 von uns beobachtete Fälle der Progressiven spinalen Muskelatrophie hervorheben, in denen ausschließlich bzw. überwiegend die Muskulatur der rumpfnahen Extremitätenabschnitte von dem Denervierungsprozeß betroffen ist und die sich damit nicht in eine der bekannten Erscheinungsformen der Krankheit einordnen lassen (Pat. F.L., Pat. R.M.; s. Hauptteil).

Zusammenfassung

In den Jahren 1944-1973 wurden an der Nervenklinik bzw. an der Neurologischen Klinik der Universität München ca. 1376 Patienten mit degenerativen Systemerkrankungen beobachtet; ihr Anteil an der Gesamtzahl der neurologischen Patienten beträgt 2,42%.

1. Am häufigsten wurden der M. PARKINSON (39,9% der Systematrophien) und die Myatrophische Lateralsklerose (29,0%) beobachtet.
2. Der Anteil der wohl erblichen Fälle ist am größten bei der Chorea HUNTINGTON (66%), der FRIEDREICH'schen Ataxie (43%) und dem M. PICK (30%), am niedrigsten bei den nucleären Atrophien (4,6%) und dem M. PARKINSON (4,5%). Die von uns gefundenen Werte stimmen - mit Ausnahme der PICK'schen Krankheit - mit den Angaben anderer Autoren überein.
3. Eine absolute Zunahme der Systematrophien hat nicht stattgefunden, wogegen der Anteil der heredodegenerativen Krankheiten am Gesamtkrankengut gestiegen ist.
4. Die von uns beobachtete Altersverteilung der einzelnen Systemdegenerationen weicht zum Teil von den Beschreibungen anderer Autoren ab, vor allem für die Spastische Spinalparalyse.
5. Die Zahlen, die wir für die Geschlechtsverteilung fanden, unterscheiden sich nur bei der Progressiven spinalen Muskelatrophie (2:1) und der Progressiven Bulbärparalyse (2:3) von anderen Angaben (PSM 1:1, PBP 2:1).
6. Die Schnelligkeit der Progredienz fanden wir umgekehrt proportional zum Manifestationsalter der Systematrophien.
7. Hervorheben lassen sich ein Fall einer postpoliomyelitischen Progressiven spinalen Muskelatrophie und zwei Fälle einer Myatrophischen Lateralsklerose nach

Poliomyelitis.

8. Bei 2 Patienten mit Progressiver spinaler Muskelatrophie fällt das Verteilungsmuster der Lähmungen bzw. Atrophien auf.

Literatur

- BECKER, J.: Bemerkenswerte Poliomyelitis Katamnesen. Dtsch. Z.Nervenheilk. 170 (1953), 160
- BODECHTEL, G.: Die nukleären Atrophien - ein postpoliomyelitisches Zustandsbild; Dtsch. Z.Nervenheilk. 158 (1948), 349
- CACCIA, M.R. e.a.: Study of the Dispersion of Motor Nerve Conduction Velocity in CHARCOT-MARIE-TOOTH-HOFFMANN Disease and in STEINERTS Syndrome. Z.Neurol. 201 (1972), 213
- DWORZAK, G.: Über die systematischen Atrophien des pyramidal-motorischen Systems. Inaugural-Dissertation, München 1965
- DYCK, P.J. e.a.: CHARCOT-MARIE-TOOTH disease: nerve conduction and clinical studies of a large kinship. Neurology (Minneap.) Vol.13 Number 1 (1963), 11
- ERBSLÖH, F. e.a.: Die Myatrophische Lateralsklerose. DMW 23 (1968), 1131, 1141
- FOSTER, J.B., INGRAM, T.T.S.: Familial cerebro-macular degeneration and ataxia. J.Neurol. Neurosurg.Psychiat. 1962, 25, 63
- FRANK, G., VUIA, O.: Chorea HUNTINGTON - Amyotrophische Lateralsklerose - Spastische Spinalparalyse. Z.Neurol. 205 207-220 (1973)
- FRICK, E.: Das Problem der chronischen Poliomyelitis. Münch. Med. Wschr. 105 (1963), Nr. 18
- KAESER, H.E.: Die familiäre scapuloperoneale Muskelatrophie. Dtsch. Z.Nervenheilk. 186 (1964/65)

- MARBURG,O.: Die chronisch progressiven nukleären Amyotrophien. Hdb. d. Neurologie, hrsg. v.O.BUMKE
u. O.FOERSTER. 16. Band, Springer Berlin 1936
- MUMENTHALER,M.: Neurologie. 4.Aufl., Thieme Stuttgart 1973,
142, 148
- SCHUTT,J.W.: Hereditary Ataxia. Arch.Neurolg.Psychiat.
(Chicago) 63 (1950), 535
- SCHRADER,A., ROSS,A.: Die heredodegenerativen Krankheiten
(Systematrophien) des Nervensystems.
Klinik der Gegenwart Bd. IV, 1972
- SJÖGREN,T.: Klin. und erbbiolog. Untersuchungen über die
Heredoataxien. Acta psychiatr. neurol. Scand.,
Suppl.27 (1943)

Herrn Professor Dr. SCHRADER und Herrn Dr. ROSS
danke ich herzlich für die Stellung des Themas
und die freundliche Unterstützung bei der Bearbei-
tung.

Außerdem bedanke ich mich bei all denen, die mir
bei der Beschaffung der 1376 Krankenblätter be-
hilflich waren.

Lebenslauf

Ich wurde am 25. November 1950 in München geboren, wo ich auch aufwuchs. Mein Vater Dr. Albert Lorz ist Vorsitzender Richter am Bayrischen Obersten Landesgericht, meine Mutter Erika Lorz, geb. Hanke, Hausfrau.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich die Volksschule an der Herrnstraße, danach das Neusprachliche Gymnasium der Armen Schulschwestern v. U. L. Fr. am Anger in München, wo ich 1969 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Human-Medizin. Dort absolvierte ich im Sommersemester 1970 das Vorphysikum und im Wintersemester 1971/72 das Physikum. Zur Zeit lege ich das medizinische Staatsexamen ab.

